



GUSTAVO CARVALHO COBUCCI

**CINTILOGRAFIA DE TIREOIDE E RADIOIODOTERAPIA
COM DOSE INDIVIDUALIZADA EM GATOS COM
DOENÇAS TIREOIDIANAS**

**LAVRAS - MG
2024**

GUSTAVO CARVALHO COBUCCI

**CINTILOGRAFIA DE TIREOIDE E RADIOIODOTERAPIA COM DOSE
INDIVIDUALIZADA EM GATOS COM DOENÇAS TIREOIDIANAS**

Tese apresentada à Universidade Federal de
Lavras, como parte das exigências do Programa
de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias,
para obtenção do título de Doutor.

Prof. Dr. ANTONIO CARLOS CUNHA LACRETA JÚNIOR
Orientador

**LAVRAS - MG
2024**

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da Biblioteca Universitária da UFLA, com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

Cobucci, Gustavo Carvalho.

Cintilografia de tireoide e radioiodoterapia com dose individualizada em gatos com doenças tireoidianas / Gustavo Carvalho Cobucci. - 2024.

97 p. : il.

Orientador(a): Antonio Carlos Cunha Lacreta Junior.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Lavras, 2024.
Bibliografia.

1. Hipertireoidismo Felino. 2. Cintilografia Veterinária. 3. Radioiodoterapia. I. Lacreta Junior, Antonio Carlos Cunha. II. Título.

GUSTAVO CARVALHO COBUCCI

**CINTILOGRAFIA DE TIREOIDE E RADIOIODOTERAPIA COM DOSE
INDIVIDUALIZADA EM GATOS COM DOENÇAS TIREOIDIANAS**

**THYROID SCINTIGRAPHY AND RADIOIODINE THERAPY WITH
INDIVIDUALIZED DOSE IN CATS WITH THYROID DISEASES**

Tese apresentada à Universidade Federal de
Lavras, como parte das exigências do Programa
de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias,
para obtenção do título de Doutor.

APROVADA em 31 de janeiro de 2024.

Dr^a. Angelica Terezinha Barth Wouters UFLA

Dr. Carolina Zaghi Cavalcante Hendges PUC-PR

Dr. Flademir Wouters UFLA

Dr. Paulo Renato dos Santos Costa UFV

Prof. Dr. ANTONIO CARLOS CUNHA LACRETA JUNIOR

Orientador

**LAVRAS - MG
2024**

AGRADECIMENTOS

A Deus por uma vida maravilhosa e cheia de conquistas.

Aos meus pais pelo suporte incondicional em todos os momentos e por serem sempre meu porto seguro, minha referência e inspiração.

A Fernanda, minha esposa, que enfrentou ao meu lado todos os desafios dessa jornada.

Ao professor Lacrete, por quem tenho imensa admiração e gratidão e levarei sempre em meu coração as lembranças de tudo que fez por mim.

Ao Valente, Zé, Kim e Leia, por me mostrarem o verdadeiro sentido da medicina veterinária, que é lutar pela saúde e pela vida dos animais.

Aos amigos do GammaVet e, principalmente, ao Marcello e a Mariana. Vocês terão para sempre o meu respeito pela coragem de iniciar o primeiro serviço de cintilografia do Brasil.

A Karen por todas as cintilografias e radioiodoterapias que fizemos juntos.

A Flávia Tavares, Paulo Renato e Flávia Toledo, grandes amigos por quem tenho imenso respeito profissional e me ensinaram muitas e muitas lições.

Ao Dr. Peterson, Dra. Pilar, Dr. Broome, Dr. Everton, por todos os valiosos ensinamentos que vocês dividiram comigo.

A vida, em sua plenitude, que me mostrou que nos momentos mais difíceis, e foram muitos, temos uma força interior que nos permite realizar e conquistar todos nossos sonhos e objetivos, por mais desafiantes e difíceis que sejam.

Que o doutorado seja mais um passo de uma vida dedicada à minimizar o sofrimento dos animais e dedicada a tornar o mundo um lugar cada vez melhor de se viver.

A Universidade Federal de Lavras e ao programa de Pós-Graduação que foram locais de recomeço e início de uma caminhada desafiadora e maravilhosa.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Muito obrigado!

“Quando penso que cheguei ao meu limite, descubro que ainda tenho forças para ir mais além” (Ayrton Senna)

RESUMO

Os exames de imagem nuclear são geralmente limitados a instituições acadêmicas e pesquisa científica. No Brasil, a cintilografia veterinária para cães e gatos não era comercialmente disponível até o ano de 2022, o que limitava a evolução da medicina nuclear brasileira. Com a disponibilidade do serviço, tornou-se possível realizar a avaliação da tireoide de cães e gatos em um número maior de animais. A cintilografia de tireoide é um procedimento não invasivo que fornece informações sobre morfologia e função do tecido glandular essenciais no diagnóstico e tratamento de doenças da tireoide. O presente trabalho foi dividido em quatro partes. O objetivo da primeira parte foi realizar uma revisão de literatura sobre hipertireoidismo felino, cintilografia de tireoide, radioiodoterapia e tumores tireoidianos em gatos. As três partes seguintes foram escritas em formato de artigo científico e tiveram os seguintes objetivos: (1) relatar uma série de casos de seis gatos com hipertireoidismo submetidos à radioiodoterapia com o novo algoritmo de dose individualizada após o estudo cintilográfico; (2) caracterizar 123 exames de cintilografia de tireoide de felinos utilizando dois colimadores diferentes (LEHR e Pin-hole); e (3) relatar uma série de sete casos de felinos diagnosticados com hipertireoidismo e tumores SHIM-RAD e tratados com dose alta de Iodo-131 (I^{131}) em centros de medicina veterinária nuclear da Espanha e Brasil. No primeiro artigo, o protocolo de radioiodoterapia utilizando doses individualizadas a partir dos achados de cintilografia, dosagem hormonal e captação de iodo pelo tecido tireoidiano proposto por Peterson e Rishniw (2021) foi utilizado com algumas alterações. O eutireoidismo foi alcançado em todos os seis gatos relatados em avaliação realizada doze meses após o tratamento. As imagens cintilográficas dos felinos foram conclusivas para o diagnóstico de hipertireoidismo e essenciais para o protocolo de tratamento e o algoritmo para cálculo de doses individuais de I^{131} foi reproduzido com sucesso neste relato de série de casos. No segundo artigo, a avaliação de 123 estudos cintilográficos de felinos evidenciou alguns achados raros e descreveu casos clínicos pouco relatados na literatura médica veterinária, como por exemplo as características cintilográficas da efusão pleural, os tumores SHIM-RAD diagnosticados em três animais, o hipotireoidismo congênito em pai e filho, o hipotireoidismo iatrogênico em felino tratado com iodeto de potássio e ainda dois casos de hipotireoidismo por disormoniogênese em felinos adultos. O estudo também demonstrou a importância da obtenção de imagens utilizando o colimador Pin-hole para melhor definição da morfologia tireoidiana e caracterização da doença glandular e, além disso, sugeriu que o padrão heterogêneo de distribuição de radiofármaco no parênquima glandular está associado à doença tireoidiana cística. No terceiro artigo, os sete animais diagnosticados com tumores SHIM-RAD foram tratados com altas doses de I^{131} . Nesses animais, a associação entre o histórico do paciente, as manifestações clínicas, os achados de cintilografia e o diagnóstico final de tumor SHIM-RAD foi fundamental para a abordagem clínica e o planejamento terapêutico dos sete animais descritos, sendo que os animais apresentaram excelente resposta terapêutica a doses acima de 15mCi de I^{131} .

PALAVRAS-CHAVE: Doenças do gato; Endocrinologia; Medicina Nuclear; Tireoide.

ABSTRACT

Nuclear imaging exams are generally limited to academic institutions and scientific research. In Brazil, veterinary scintigraphy for dogs and cats was not commercially available until 2022, limiting the evolution of Brazilian nuclear medicine. The availability of the service in 2022 made it possible to evaluate the thyroid scans and diseases of dogs and cats in a larger number of animals. Thyroid scintigraphy is a simple and non-invasive procedure that provides information about the morphology and function of glandular tissue essential in the diagnosis and treatment of thyroid diseases. This work was divided into four parts. The objective of the first part was to carry out a literature review on feline hyperthyroidism, thyroid scintigraphy, radioiodine therapy and thyroid tumors in cats. The following three parts were written in scientific article format and had the following objectives: (1) report a series of cases of six cats with hyperthyroidism submitted to radioiodine therapy with the new individualized dose algorithm after the scintigraphy study; (2) characterize 123 feline thyroid scintigraphy exams using two different collimators (LEHR and Pin-hole); and (3) report a series of seven cases of felines diagnosed with hyperthyroidism and SHIM-RAD tumors and treated with a high dose of Iodine-131 (I^{131}) in nuclear veterinary medicine centers in Spain and Brazil. In the first article, the radioiodine therapy protocol using individualized doses based on scintigraphy findings, hormonal dosage and iodine uptake by thyroid tissue, proposed by Peterson and Rishniw (2021), was used with some changes. Euthyroidism was achieved in all six cats reported in an evaluation carried out twelve months after treatment. The feline scintigraphy images were conclusive for the diagnosis of hyperthyroidism and essential for the treatment protocol. The algorithm for calculating individual doses of I^{131} was successfully reproduced in this case series report. In the second article, the evaluation of 123 feline scintigraphy studies highlighted some rare findings and described clinical cases little reported in the veterinary medical literature, such as the scintigraphy characteristics of pleural effusion, SHIM-RAD tumors diagnosed in three animals, congenital hypothyroidism in father and son, iatrogenic hypothyroidism in a feline treated with potassium iodide and two cases of hypothyroidism due to dyshormoniogenesis in adult felines. The study also demonstrated the importance of obtaining images using the Pin-hole collimator to better define thyroid morphology and characterize glandular disease and, in addition, suggested that the heterogeneous pattern of radiopharmaceutical distribution in the glandular parenchyma is associated with cystic thyroid disease. In the third article, the seven animals diagnosed with SHIM-RAD tumors were treated with high doses of I^{131} . In these animals, the association between patient's history, clinical manifestations, scintigraphy findings and the final diagnosis of SHIM-RAD tumor was fundamental for the clinical approach and therapeutic planning of the seven animals described, and the animals presented an excellent response to the therapy using doses above 15mCi of I^{131} .

KEYWORDS: Cat Diseases; Endocrinology; Nuclear Medicine; Thyroid.

LISTA DE ABREVIATURAS

T ₄	tiroxina
T ₃	triiodotironina
TSH	hormônio estimulante da tireoide
I ¹³¹	Iodo-131
mCi	milicurie
cAMP	monofosfato cíclico de adenosina
BPA	bisfenol A
PBDE	éteres difenílicos polibromados
I ¹²³	Iodo-123
Tc99m	Tecnécio-99 metaestável
LEGP	<i>low energy general purpose</i>
T/S	razão tireoide/glândula salivar
T/B	razão tireoide/ <i>background</i>
T/H	razão tireoide/coração
%TcTU	porcentagem de captação de tecnécio
ROIs	regiões de interesse
PICO	Problema, Intervenção, Controle e Outcome
OR	<i>odds ratio</i>
DRC	doença renal crônica
SHIM-RAD	<i>Severe, Huge, Intrathoracic, Multifocal, Resistant to Antithyroid Drugs</i>
µg/dL	microgramas por decilitro

SUMÁRIO

PRIMEIRA PARTE.....	10
1 INTRODUÇÃO	10
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	12
2.1 Hipertireoidismo felino	12
2.2 Cintilografia de tireoide.....	16
2.3 Radioiodoterapia	22
2.4 Tumores SHIM-RAD.....	26
REFERÊNCIAS	28
SEGUNDA PARTE – ARTIGOS	33
ARTIGO 1 – SCINTIGRAPHY FINDINGS AND INDIVIDUALIZED RADIOIODINE TREATMENT OF HYPERTHYROIDISM: A CASE SERIES OF SIX CATS. ACTA SCIENTIAE VETERINARIAE.....	33
ARTIGO 2 – ACHADOS DE CINTILOGRAFIA DE TIREOIDE EM FELINOS: 123 ESTUDOS UTILIZANDO OS COLIMADORES LEHR E PIN-HOLE.....	49
ARTIGO 3 – ACHADOS DE CINTILOGRAFIA E RADIOIODOTERAPIA COM ALTA DOSE EM FELINOS HIPERTIREOIDEUS DIAGNOSTICADOS COM TUMORES SHIM-RAD: RELATO DE SETE CASOS.....	83

PRIMEIRA PARTE

1 INTRODUÇÃO

Os primeiros relatos de caso de hipertireoidismo felino da literatura médica veterinária ocorreram em 1979 e 1980. Os pesquisadores descreveram um conjunto de casos de gatos apresentando perda de peso, polifagia, aumento da frequência de defecação, hiperatividade, taquicardia, nódulos palpáveis em topografia de tireoide e aumento da concentração da tiroxina (T₄) (HOLZWORTH et al., 1980; PETERSON; JOHNSON; ANDREWS, 1979). Após quase 45 anos, a prevalência da doença aumentou consideravelmente, sendo considerada a doença endócrina mais frequente em pacientes felinos de meia idade a idosos em países como Estados Unidos, Canadá, Reino Unido, Austrália, Nova Zelândia e Japão (PETERSON, 2012; WAKELING et al., 2005). A etiologia mais comum do hipertireoidismo felino é a hiperplasia adenomatosa funcional e o adenoma benigno da glândula tireoide, enquanto o carcinoma de tireoide é a causa do hipertireoidismo em menos de 4,0% dos pacientes (LUCKE, 1964; MOONEY, 2001, PETERSON, 2012). A doença acomete ambos os lobos tireoidianos em, aproximadamente, 63,0% dos casos; ocorre de forma unilateral, acometendo apenas um lobo tireoidiano, em 32,0% e de forma multifocal em 4,0% dos gatos hipertireoideus (PETERSON; BROOME; RISHNIW, 2016).

As manifestações clínicas, apesar de características, são pouco específicas. Perda de peso, poliúria, polidipsia, polifagia, hiperatividade e taquicardia são comumente relatadas e ocorrem devido ao aumento da produção e concentração dos hormônios tireoidianos (CARNEY et al., 2016). O diagnóstico presuntivo é realizado a partir das manifestações clínicas, histórico e dosagens séricas de tiroxina (T₄), triiodotironina (T₃) e hormônio estimulante da tireoide (TSH). No entanto, felinos com hipertireoidismo leve ou que apresentam doenças concomitantes podem apresentar concentrações séricas de T₄ e T₃ dentro da normalidade ou até mesmo flutuações desses parâmetros. Da mesma forma, alguns gatos podem exibir concentrações elevadas dos hormônios tireoidianos na ausência do hipertireoidismo (PETERSON, 2013). Nesse cenário, a cintilografia de tireoide proporciona uma avaliação extremamente sensível para o diagnóstico do hipertireoidismo felino, uma vez que fornece informações sobre morfologia e função glandular a partir da captação de radiofármacos pelo tecido tireoidiano (DANIEL; BRAWNER, 2006; PETERSON, 2013). A cintilografia de tireoide é considerada o padrão de referência para o diagnóstico e estadiamento da doença em felinos e é o exame de escolha para detectar, delinear e caracterizar o(s) tecido(s) tireoidiano(s)

hiperfuncional(is). A partir da cintilografia, é possível diferenciar doença unilateral versus bilateral, avaliar o tamanho e a hiperfuncionalidade do tecido tireoidiano e, ainda, detectar a presença de tecido tireoidiano ectópico ou metastático (HARVEY et al., 2009; PETERSON; BROOME, 2015).

As principais possibilidades terapêuticas para o hipertireoidismo felino são: terapia medicamentosa, manejo dietético, tratamento cirúrgico e radioiodoterapia, sendo que a intervenção cirúrgica e a terapia com iodo radioativo podem proporcionar a cura da doença (MOONEY; RAND; FLEEMAN, 2007; PETERSON, 2006). A radioiodoterapia é um método de tratamento seguro e eficaz que apresenta elevada taxa de cura (75,0 a 95,0%) do hipertireoidismo felino (PETERSON; RISHNIW, 2021). A terapia consiste na administração de iodo radioativo (I^{131}) por via sistêmica, com o objetivo de provocar a morte de células tireoidianas hiperplásicas e hipersecretoras (FEENEY; ANDERSON, 2007; PETERSON, 2006). Os protocolos de radioiodoterapia comumente utilizados na medicina veterinária incluíam doses empíricas e fixas de I^{131} (3-5mCi) e ocasionavam elevados índices de hipotireoidismo iatrogênico pós terapia (FERNANDEZ et al., 2019; LUCY et al., 2017; MORRÉ et al., 2018; NYKAMP; ZARFOSS, 2005). Recentemente, dois estudos propuseram um protocolo com doses individualizadas de I^{131} calculadas a partir de um algoritmo que combinava dados fornecidos pela cintilografia da tireoide com a concentração sérica dos hormônios tireoidianos e a captação de iodo pelo tecido tireoidiano 24 horas pós aplicação. Esses trabalhos demonstraram que esse protocolo com doses individualizadas resultou em cura da maioria dos indivíduos submetidos ao tratamento, sendo que apenas 4,0% dos gatos desenvolveram hipotireoidismo iatrogênico definitivo (PETERSON; RISHNIW, 2021; XIFRA; SERRANO; PETERSON, 2022).

No Brasil, até o ano de 2022, a cintilografia não estava disponível comercialmente para utilização na medicina veterinária. Portanto, não era possível utilizar esse protocolo de doses individuais. Após junho de 2022, a cintilografia de tireoide tornou-se um exame de imagem disponível para os médicos veterinários brasileiros e, com ela, a possibilidade de tratamento de gatos com hipertireoidismo utilizando doses individualizadas. A disponibilidade da cintilografia também permitiu a realização do diagnóstico e tratamento de neoplasias SHIM-RAD (acrônimo do inglês *Severe, Huge, Intrathoracic, Multinodular, Resistant to Antithyroid Drugs*), conceito proposto por Peterson, Broome e Rishniw (2016) que combina parâmetros clínicos e cintilográficos e que sugerem o diagnóstico de carcinoma tireoidiano.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Hipertireoidismo felino

O hipertireoidismo felino é uma doença endócrina multissistêmica decorrente da produção e circulação excessiva e descontrolada de hormônios tireoidianos T₄ e T₃ (CARNEY et al, 2016; PETERSON, KINTZER, CAVANAGH et al, 1983). As primeiras descrições da doença datam de 1979, em que os pesquisadores relataram cinco casos de felinos apresentando perda de peso, polifagia, aumento da frequência de defecação, hiperatividade, taquicardia e aumento da concentração de T₄ sérico. A cintilografia foi realizada com Iodo-131 e revelou aumento da captação do radiofármaco unilateral pelo tecido tireoidiano nodular. Os animais foram submetidos à tireoidectomia unilateral, o diagnóstico histopatológico foi de adenoma tireoidiano e, após o procedimento cirúrgico, os valores hormonais voltaram à normalidade (PETERSON; JOHNSON; ANDREWS, 1979).

Mais tarde, em 1980, uma série de 10 casos de hipertireoidismo felino foram descritos. Nesse estudo, o adenocarcinoma funcional de tireoide foi diagnosticado em dois pacientes, evidenciando que a doença também poderia ser causada por neoplasia maligna da glândula (HOLZWORTH et al., 1980). Ainda na década de 1980, Peterson et al (1983) descreveram uma série de 131 felinos diagnosticados com hipertireoidismo. As principais manifestações clínicas foram perda de peso, polifagia, aumento da atividade, poliúria, polidipsia e vômitos. Cardiomegalia foi descrita em 40,0% dos pacientes, sendo que 16 animais também apresentavam insuficiência cardíaca congestiva e edema pulmonar ou efusão pleural. Todos os animais apresentaram aumento de T₄ e o T₃ estava aumentado em 97,0% dos felinos do estudo. A cintilografia de tireoide foi realizada em 126 gatos e foi considerada extremamente útil para a avaliação dos gatos com hipertireoidismo, sendo capaz de determinar a extensão da doença tireoidiana e, ainda, determinar o envolvimento de um ou dois lobos glandulares e a presença de metástases regionais ou distantes (PETERSON et al, 1983).

No Brasil, Taranti et al (2022) relataram a prevalência de 11,10% de hipertireoidismo felino em um hospital escola. No Reino Unido, um estudo relatou a taxa de incidência de 11,92% de hipertireoidismo felino em gatos acima de nove anos de idade (WAKELING et al, 2005). Na Alemanha, a prevalência da doença em gatos urbanos acima de oito anos de idade foi igual a 11,40% e o autor considerou que a doença é comum em gatos idosos e deveria ser considerada sempre dentre os diagnósticos diferenciais (SASSNAU, 2006). Apesar da elevada prevalência e de a doença ser considerada importante causa de morbidade em gatos de meia idade a idosos

em países da Europa e América do Norte, a fisiopatogenia do hipertireoidismo ainda não foi totalmente elucidada (PETERSON, 2012).

A hiperplasia adenomatosa multinodular e o adenoma de células foliculares são as alterações histológicas mais comumente associadas ao hipertireoidismo felino. Nesses casos, ocorre redução na expressão da proteína G inibitória e, conseqüentemente, pode haver redução na inibição da cascata do cAMP nas células tireoidianas, levando ao crescimento tecidual anormal e hipersecreção de tiroxina (HAMMER et al, 2000). Em um estudo, o tecido tireoidiano adenomatoso de gatos hipertireoideus foi implantado em ratos ou em culturas livres de TSH. O tecido continuou a crescer e a secretar hormônios tireoidianos, o que é mais consistente com tumores endócrinos verdadeiros (adenoma ou carcinoma) do que com hiperplasia (PETER et al, 1987). Alguns estudos sugerem que mutações múltiplas nas células tireoidianas foliculares podem resultar em autonomia do tecido tireoidiano, hipercrecimento e hipersecreção hormonal (HAMMER et al, 2000; WARD et al, 2010). A hiperplasia adenomatosa multinodular ou adenoma tireoidianos ocorrem de forma bilateral em, aproximadamente, 60,0% a 70,0% dos gatos com hipertireoidismo; a forma unilateral da doença ocorre em 30,0% dos casos; e o acometimento de forma multifocal ocorre em 4,0% dos pacientes (PETERSON; BROOME; RISHNIW, 2016; SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

As neoplasias malignas também podem ser hipersecretoras de hormônios tireoidianos e são a causa do hipertireoidismo em menos do que 5,0% dos casos (NAAN, et al 2006; PETERSON, 2012). Estudo realizado por Peterson et al (2015) sugere que a possibilidade de neoplasia maligna de tireoide é maior à medida que a duração da doença aumenta, ou seja, pode haver processo de malignização em tumores benignos de gatos hipertireoideus doentes tratados, ou não, com fármacos antitireoidianos durante muito tempo. Tumores tireoidianos não funcionais são raros em gatos (TURREL et al, 1988).

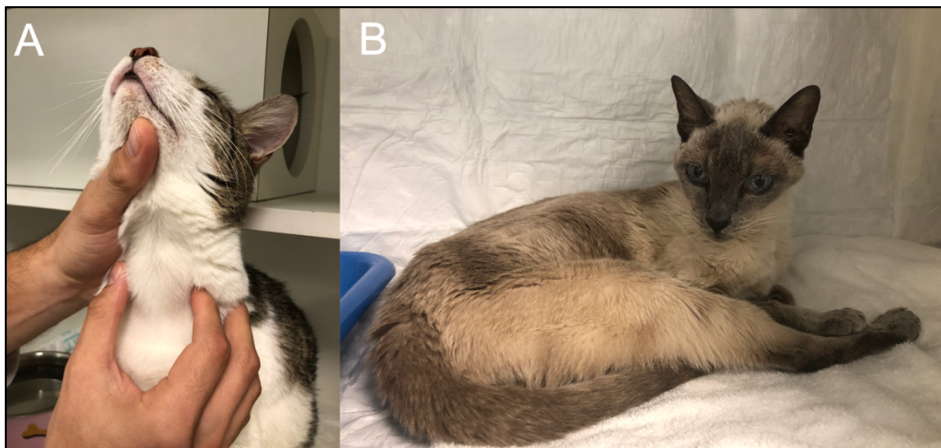
Os estudos sugerem que a causa do hipertireoidismo é multifatorial. Alguns fatores de risco foram associados ao desenvolvimento da doença como o uso de dieta úmida embalada em latas, exposição a produtos para controle de pulgas, exposição a fertilizantes orgânicos, inseticidas e herbicidas (EDINBORO et al, 2010; SCARLETT et al, 1988; WAKELING et al, 2009). O consumo de substâncias goitrogênicas, também chamadas de disruptores endócrinos, também foi associado ao desenvolvimento do hipertireoidismo felino. Dentre eles, o bisfenol A (BPA), substância presente no interior de latas utilizadas para armazenar alimentos úmidos, atua como disruptor endócrino por inibir a peroxidase tireoidiana e pela capacidade em se ligar ao receptor do hormônio tireoidiano e impedir a sua transcrição. A relação entre o BPA e o hipertireoidismo felino tem sido constantemente descrito na literatura. Outros disruptores

endócrinos como as isoflavonas da soja, presentes no alimento comercial felino, e os éteres difenílicos polibromados (PBDE), substâncias utilizadas como retardadores da formação da chama, também tem sido estudados como potenciais causadores do hipertireoidismo felino. Na maior parte dos casos, os disruptores endócrinos levam à redução da produção dos hormônios tireoidianos, com consequente aumento da produção de TSH e hiperplasia tireoidiana. Com o passar do tempo, as células tireoidianas podem se tornar autônomas, resultando em adenoma, hiperplasia adenomatosa ou carcinoma, sendo que o excesso da concentração hormonal leva o felino a apresentar as manifestações clínicas do hipertireoidismo. Outras possibilidades que poderiam explicar o aparecimento do hipertireoidismo felino seriam o consumo excessivo ou a deficiência de iodo e, ou, selênio, embora o exato mecanismo ainda não tenha sido elucidado (PETERSON, 2012; PETERSON; WARD, 2007; SCARLET; SYDNEY MOISE; RAYL, 1988; SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

As manifestações clínicas mais comuns do hipertireoidismo felino são perda de peso, polifagia, aumento da atividade e vocalização, taquicardia, taquipneia, poliúria e polidipsia, vômito, diarreia e alterações do pelame, sendo que a doença ocorre principalmente em animais acima de oito anos de idade. Ao exame físico, os achados mais comuns são caquexia, atrofia muscular, arritmias cardíacas, sopros e nódulos palpáveis em topografia de tireoide (

Figura 1) (CARNEY et al, 2016; PETERSON et al, 1983; XIFRA et al, 2022).

Figura 1.1 – Felinos hipertireoideus.



Legenda: A. Palpação de tireoide em felino diagnosticado com hipertireoidismo apresentando lobo tireoidiano aumentado de volume e nodular. B. Felino hipertireoideu apresentando emaciação, caquexia e atrofia muscular.

Fonte: Do autor (2024).

A perda de peso ocorre praticamente em todos os pacientes e é devido ao aumento da taxa metabólica. Nesses pacientes, o excesso de hormônio tireoidiano circulante aumenta a transcrição de genes responsáveis pelo aumento do metabolismo corporal, levando a um estado de catabolismo e balanço energético negativo com consequente perda de peso corporal e atrofia muscular (XIFRA et al, 2022). A polifagia também ocorre devido ao aumento da taxa metabólica e ao aumento do gasto energético que acontece nos gatos em estado hipertireoideu (SCOTT-MONCRIEFF, 2015). O exato mecanismo que explica a polifagia ainda não foi completamente elucidado, mas acredita-se que haja correlação com a supressão da leptina, aumento do neuropeptídeo hipotalâmico Y e aumento da fosforilação do cAMP (PÉTERVÁRI et al, 2005).

As principais manifestações clínicas do hipertireoidismo relacionadas ao sistema cardiovascular são taquicardia, sopro, ritmos de galope e hipertensão arterial sistêmica. As alterações radiográficas e ecocardiográfica mais observadas em felinos com hipertireoidismo são a cardiomegalia e a hipertrofia da parede ventricular esquerda, respectivamente (PETERSON et al, 1983; SANGSTER; PANCIERA; ABBOTT, 2013; SYME, 2007). As manifestações cardíacas podem ser explicadas pelos efeitos diretos dos hormônios tireoidianos sobre o coração e, indiretos, através de efeitos sobre a vasculatura periférica (KIENLE; BRUYETTE; PION, 1994; SANGSTER; PANCIERA; ABBOTT, 2013). Os efeitos sobre o músculo cardíaco são: efeito inotrópico positivo direto sobre o miocárdio, estimulação da hipertrofia miocárdica e aumento da responsividade à estimulação adrenérgica. O resultado dos efeitos dos hormônios tireoidianos sobre o coração e a vasculatura levam o coração a apresentar taquicardia, hipertrofia, maior contratilidade e maior propensão às arritmias cardíacas (KIENLE; BRUYETTE; PION, 1994). As alterações respiratórias comumente encontradas são taquipneia e arquejo. Edema pulmonar e efusão pleural também podem ser observados como consequência da insuficiência cardíaca congestiva apresentada por alguns gatos como consequência do hipertireoidismo (PETERSON et al, 1983; SANGSTER; PANCIERA; ABBOTT, 2013; SYME, 2007).

A poliúria e polidipsia também são manifestações clínicas bastante comuns apresentadas por gatos com hipertireoidismo. Existem diversos mecanismos envolvidos na patogenia dessas manifestações clínicas. A polidipsia psicogênica (primária) aumenta a ingestão de água e provoca *down regulation* dos canais aquaporinas 1 e 2, o que leva o animal a produzir maior volume de urina (WANG et al, 2007). Os hormônios tireoidianos em excesso também aumentam a taxa de filtração glomerular, provocando aumento da produção urinária e polidipsia compensatória (CARNEY et al, 2016).

Anorexia, vômito, diarreia e aumento do volume de fezes são outros sinais gastrointestinais que podem ser observados na síndrome clínica de gatos com excesso de hormônios tireoidianos. A patogenia da diarreia e do aumento da frequência de defecação está relacionado à polifagia e aumento da ingestão de alimentos, associado à hipermotilidade do trato gastrointestinal, levando ao rápido esvaziamento gástrico e aumento da velocidade da taxa de passagem do bolo fecal pelo intestino (PAPASOULIOTIS et al, 1993).

Felinos hipertireoideus podem apresentar hiperatividade, nervosismo e comportamento agressivo. Acredita-se que a causa dessas manifestações clínicas seja multifatorial, mas esteja relacionada principalmente ao aumento da atividade adrenérgica, uma vez que a melhora clínica pode ser observada ao se instituir o tratamento com antagonistas adrenérgicos (SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

Alterações dermatológicas como perda de pelo podem ser observadas em gatos hipertireoideus e está relacionada ao arrancamento de pelos pelo próprio animal devido à intolerância ao calor sentida por esses animais. Devido ao aumento da taxa metabólica, existe elevada geração de calor endógeno e a remoção dos pelos é uma tentativa de reduzir a temperatura corporal (SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

2.2 Cintilografia de tireoide

O diagnóstico do hipertireoidismo felino é realizado a partir do histórico, manifestações clínicas, achados de exame físico e de exames laboratoriais e exames específicos hormonais de função tireoidiana, sendo que o aumento da concentração sérica total dos hormônios T₃ e T₄ são os principais marcadores da doença (PETERSON, 2006). Embora a dosagem de T₄ total sérico seja um teste confiável para o diagnóstico da doença, alguns gatos hipertireoideus podem apresentar o T₄ dentro do intervalo de referência. Essa situação ocorre em estágios iniciais ou subclínicos da doença; devido a flutuações da concentração hormonal em pacientes com doença leve; e devido às doenças não tireoidianas graves, como diabetes mellitus, doença renal crônica, hepatopatias e neoplasias sistêmicas que podem suprimir a concentração sérica dos hormônios tireoidianos a valores normais de referência (McLOUGHLIN, et al, 1993; PETERSON, 2006; PETERSON, 2013; PETERSON; GAMBLE, 1990).

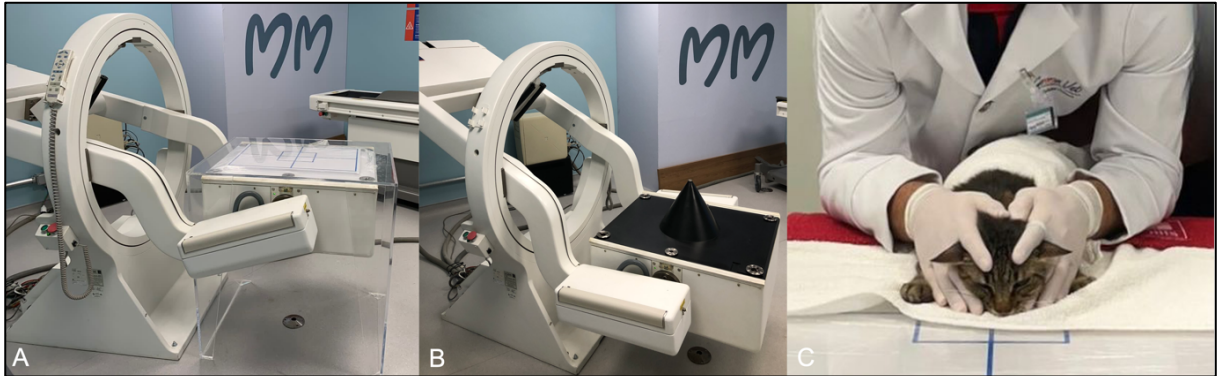
A cintilografia de tireoide é um procedimento da medicina nuclear simples e não invasivo que, a partir da captação de radioisótopos pelo tecido, fornece informações sobre morfologia e função glandular. Com isso, a cintilografia permite o diagnóstico do

hipertireoidismo antes de os testes hormonais se mostrarem consistentemente alterados e ainda permite a exclusão ou confirmação do hipertireoidismo em animais que apresentem influência de doenças não tireoidianas sobre a concentração hormonal (BROOME, 2006). Adicionalmente, a cintilografia permite: determinar se o hipertireoidismo acomete um ou ambos os lobos tireoidianos; identificar se existe tecido tireoidiano ectópico ou metastático; e sugerir alterações malignas do tecido glandular (FEENEY; ANDERSON, 2007; PETERSON; BROOME; RISHNIW, 2016).

Os radiofármacos mais utilizados na cintilografia de tireoide são o Iodo-123 (I^{123}), o Iodo-131 (I^{131}) e o pertecnetato de Tecnécio ($Tc99m$). Devido ao menor custo, maior disponibilidade e maior segurança ambiental e laboral, o $Tc99m$ é o radiofármaco mais utilizado para a cintilografia de tireoide na medicina veterinária. O $Tc99m$ é concentrado no tecido tireoidiano, salivar e da mucosa gástrica, sendo que, na tireoide, esse radiofármaco não é organificado ou incorporado aos hormônios tireoidianos (BROOME, 2006). Uma vez no tecido tireoidiano, o $Tc99m$ emite partículas gama que serão captadas pela gama câmera. O *software* de processamento de imagem do equipamento gera, então, a imagem cintilográfica do paciente.

O protocolo utilizado para a cintilografia de tireoide em gatos consiste na aplicação de 3-5mCi (111-185 MBq) de $Tc99m$ pela via endovenosa ou subcutânea, sendo que a aquisição das imagens estáticas é realizada 20 a 60 minutos após a aplicação do radiofármaco no paciente. O animal é posicionado, primeiramente, em decúbito ventral, com o pescoço o mais próximo possível à gama câmera e, em seguida, em decúbito lateral direito. A anestesia geralmente não é requerida, a menos que o paciente seja extremamente inquieto ou agressivo (BROOME, 2006; PETERSON; RISHNIW, 2021). Utiliza-se o colimador LEGP (*low energy general purpose*) para a realização da cintilografia de tireoide na maioria dos centros veterinários de medicina nuclear do mundo. O colimador Pin-hole também pode ser utilizado e permite a obtenção de imagens magnificadas e com muito mais detalhes da anatomia dos lobos tireoidianos (BROOME, 2006; YONG; DANIEL; BAHR, 1997). Embora a literatura descreva a necessidade de sedação para a realização do exame utilizando o colimador Pin-hole, na maior parte dos casos descritos no presente trabalho apenas a contenção manual foi suficiente para a aquisição de imagens satisfatórias (Figura 1.2).

Figura 1.2 – Cintilógrafo e posicionamento para cintilografia de tireoide.

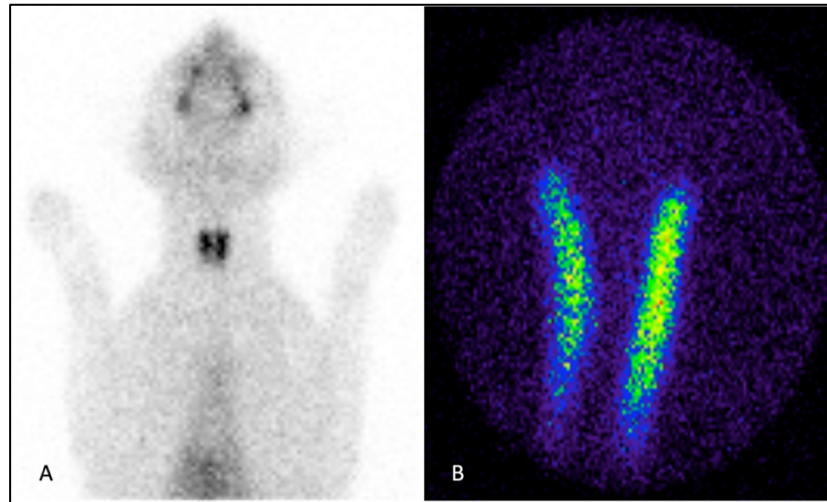


Legenda: A. Cintilógrafo com o colimador LEHR. B. Cintilógrafo com o colimador Pin-hole. C. Felino em posicionamento ventral e contenção manual para a realização de cintilografia de tireoide.

Fonte: Do autor (2024).

A cintilografia normal de gatos eutireoideus evidencia os dois lobos tireoidianos alongados, ovalados e simétricos em relação ao tamanho e topografia (Figura 1.3). Além disso, devem apresentar distribuição uniforme de captação do radiofármaco. Em animais normais, o tecido tireoidiano ectópico, se presente, não deve ser visibilizado na cintilografia (DANIEL; NEELIS, 2014). Em um estudo realizado por Lautenschlaeger et al (2013), os autores realizaram a tomografia computadorizada e a cintilografia de felinos hipertireoideus e compararam os achados dos exames de imagem. A cintilografia mostrou-se superior à tomografia para a determinação do tecido tireoidiano hiperfuncional e para a diferenciação de doença unilateral *versus* bilateral. Por outro lado, a tomografia proporciona melhor detalhamento anatômico e localização dos lobos tireoidianos.

Figura 1.3 – Cintilografia de tireoide de felino eutireoideu.

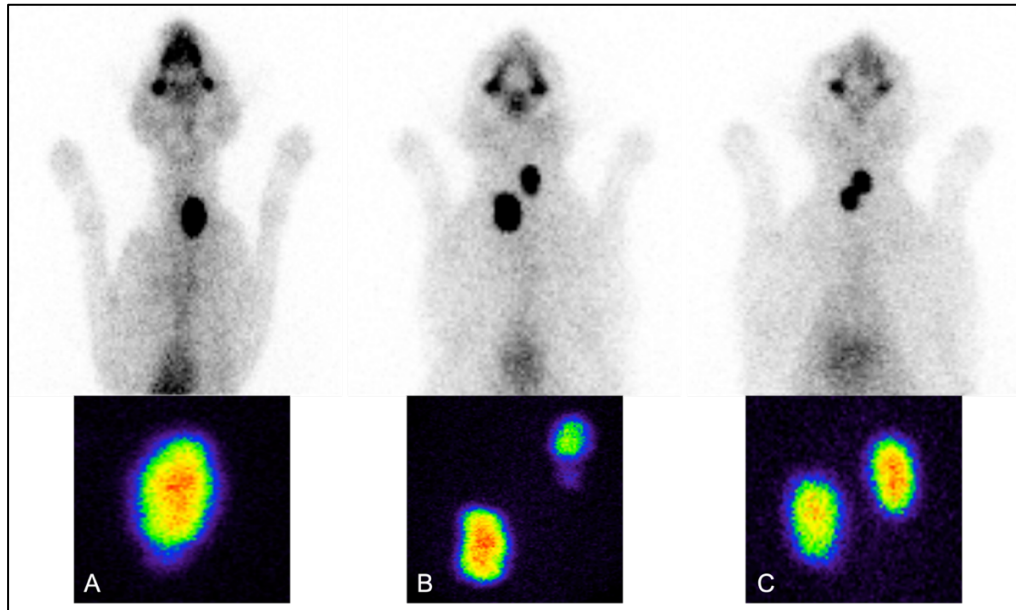


Legenda: A. Cintilografia de tireoide de felino eutireoideu em posicionamento ventral. B. Cintilografia de tireoide normal em que foi utilizado o colimador Pin-hole.

Fonte: Do autor (2024).

A análise qualitativa da cintilografia de tireoide de gatos com hipertireoidismo permite determinar o padrão da doença adenomatosa nodular (unilateral, bilateral ou multifocal) e identificar o tecido tireoidiano metastático ou ectópico, que pode estar localizado na linha média desde a base da língua até o mediastino cranial (Figura 1.4 e Figura 1.5). Por outro lado, a análise quantitativa da cintilografia, permite determinar o *status* funcional e metabólico da glândula, além de estimar o tamanho e o volume da tireoide nodular (PETERSON et al, 2016).

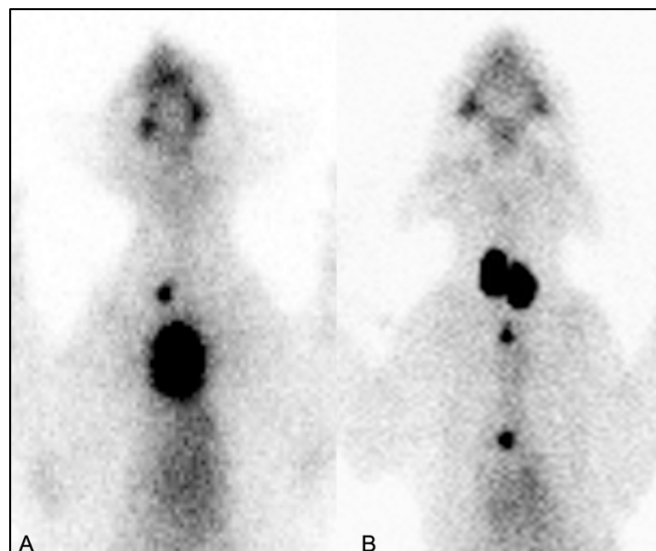
Figura 1.4 – Cintilografia de tireoide de felinos hipertireoideus.



Legenda A. Cintilografia planar e Pin-hole de felino hipertireoideu evidenciando hiperplasia unilateral esquerda. B. Cintilografia planar e Pin-hole de felino hipertireoideu evidenciando hiperplasia tireoidiana bilateral assimétrica. C. Cintilografia planar e Pin-hole de felino hipertireoideu evidenciando hiperplasia tireoidiana simétrica. Notar como os lobos tireoidianos das imagens apresentam-se aumentados de volume, com aspectos nodulares e hipercaptantes de radiofármaco.

Fonte: Do autor (2024).

Figura 1.5 – Cintilografia de tireoide de felinos hipertireoideus.

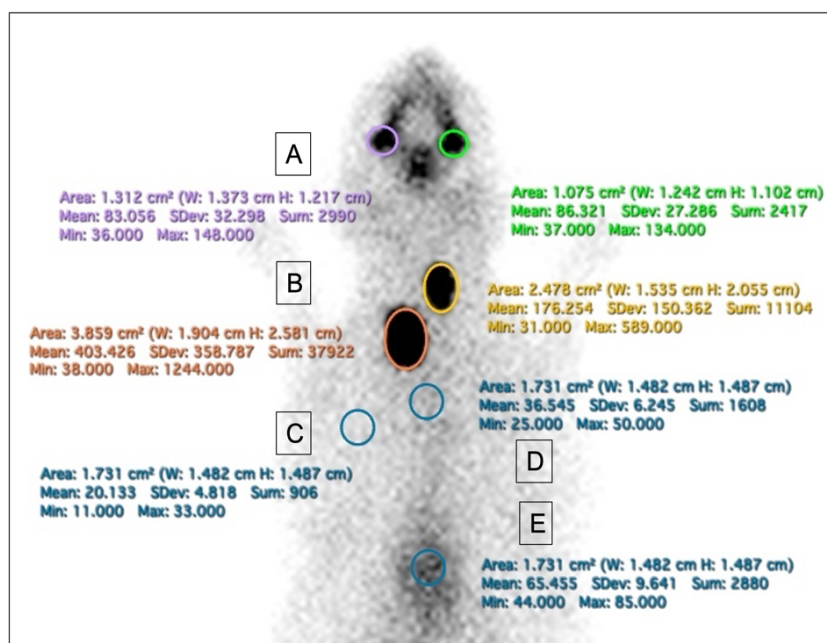


Legenda: A. Cintilografia planar de felino apresentando tecido tireoidiano ectópico de grande volume em topografia de mediastino cranial. B. Cintilografia planar de felino hipertireoideu evidenciando hiperplasia tireoidiana bilateral simétrica e dois tecidos tireoidianos ectópicos localizados em entrada de tórax e em mediastino cranial.

Fonte: Do autor (2024).

Nos felinos, a análise quantitativa inclui a avaliação das razões tireoide/glândula salivar (T/S), tireoide/*background* (T/B), tireoide/coração (T/H), a determinação do volume glandular e a quantificação da porcentagem de captação de Tc99m (%TcTU) pelo(s) tecido(s) tireoidiano(s) hipercaptante(s) (HENRIKSON et al, 2005; PETERSON et al, 2016; PETERSON; RISHNIW, 2021). Para se determinar as razões descritas acima (T/S, T/B/ e T/H), regiões de interesse (ROIs) são desenhadas sobre o(s) tecido(s) tireoidiano(s), a(s) glândula(s) salivar(es), a região axilar e o coração do paciente. Utilizando-se *softwares* de análise de imagens, determina-se a média da densidade de contagens obtidas nos ROIs. Para a obtenção da T/S, por exemplo, divide-se o valor obtido na ROI do lobo tireoidiano pelo valor obtido na ROI da glândula salivar ipsilateral. Esse valor deve estar entre 0,5 e 1,5 para ser considerado normal (FEENEY; ANDERSON, 2007; PETERSON et al, 2016) (Figura 1.6). A T/S é o parâmetro mais comumente utilizado na análise quantitativa da cintilografia de tireoide para a avaliação do *status* funcional da glândula e, apesar de ser um método simples, apresenta, juntamente com a %TcTU, maior correlação com a concentração sérica de T₄ (HENRIKSON et al, 2005; PETERSON et al, 2016).

Figura 1.6 – Determinação das regiões de interesse (ROIs) na cintilografia de tireoide.



Legenda: Análise quantitativa da cintilografia de tireoide de felino hipertireoideu. Os círculos coloridos determinam os ROIs e foram desenhados em região de glândulas salivares (A), lobos tireoidianos (B), axila (C), traqueia (D) e coração (E). Os valores das médias das densidades de contagem que aparecem após a palavra “Mean” na imagem são os valores utilizados para a realização das razões T/S, T/B e T/H.

Fonte: Do autor (2024).

A correlação entre a razão T/B com a resposta à radioiodoterapia aplicada em felinos hipertireoideus foi estudada por Wallack et al (2010). Os pesquisadores observaram que, quanto maior era a T/B, maior era a chance de o animal não responder ao tratamento com Iodo-131 (I^{131}) e consideraram que a avaliação desse parâmetro pode ser importante para identificar quais gatos hipertireoideus poderiam não responder ao tratamento convencional com 4mCi de I^{131} . Protocolos mais recentes de radioiodoterapia, que propõe a utilização de doses individualizadas de I^{131} para o tratamento de felinos com hipertireoidismo, utilizam dois parâmetros determinados pela cintilografia de tireoide (volume tireoidiano e %TcTU pelo tecido glandular) para compor o cálculo da dose a ser administrada (PETERSON; RISHNIW, 2021; XIFRA; SERRANO; PETERSON, 2022).

2.3 Radioiodoterapia

A radioiodoterapia é uma das quatro modalidades de tratamentos que podem ser realizadas em gatos com hipertireoidismo. As outras opções terapêuticas incluem a utilização de fármacos com ação antitireoidiana (metimazol, carbimazol), o fornecimento de dieta restrita em iodo (Hills® Y/D) e a tireoidectomia cirúrgica, com exérese do(s) lobo(s) tireoidiano(s) hipersecretor(es). A radioiodoterapia e a tireoidectomia são terapias que possibilitam a cura do hipertireoidismo, enquanto a dieta restrita em iodo e os fármacos antitireoidianos proporcionam o controle da concentração hormonal e das manifestações clínicas. A decisão sobre qual modalidade terapêutica escolher geralmente depende de fatores como a idade do animal, presença de comorbidades, custo e disponibilidade do tratamento e experiência do médico veterinário responsável. Os objetivos da terapia são retornar o paciente ao estado eutireoideu e evitar o hipotireoidismo transitório ou definitivo (CARNEY, et al, 2016; MOONEY, 2001). Um recente estudo PICO (Problema, Intervenção, Controle e *Outcome*) avaliou 35 artigos, dentre estudos retrospectivos e estudos de coorte, e identificou moderada evidência que a radioiodoterapia é um tratamento superior à tireoidectomia uni ou bilateral para normalizar os níveis de hormônios tireoidianos em gatos hipertireoideus (DAVIES, 2022).

A radioiodoterapia, caracterizada pela aplicação sistêmica de I^{131} com o objetivo de tratar o hipertireoidismo, é considerada a terapia mais simples, segura e eficaz no tratamento da doença em felinos. O I^{131} pode ser aplicado pelas vias subcutânea, endovenosa ou oral sendo absorvido e concentrado no tecido hiperfuncional da glândula tireoide. A partir da emissão de partículas beta, esse radiofármaco é capaz de destruir o tecido glandular hipersecretor, com

mínimo dano aos tecidos adjacentes (MALIK; LAMB; CHURCH, 1993; MOONEY, 2001; PETERSON, 2006). Em pacientes hipertireoideus o tecido tireoidiano normal, que está atrofiado devido à supressão do TSH, recebe apenas pequenas doses de radiação, sendo protegido dos efeitos deletérios do I^{131} e capaz de retornar, posteriormente, à produção hormonal normal (PETERSON, 2006).

Diversos protocolos para determinar a dose de I^{131} a ser aplicada foram descritos ao longo dos anos. Levando em consideração os objetivos da radioiodoterapia, a dose aplicada deve restabelecer o estado eutireoideu do paciente tratado, com o mínimo de risco de desenvolvimento do hipotireoidismo iatrogênico. Uma das metodologias utilizadas para a radioiodoterapia é a utilização de doses fixas de I^{131} (4-5mCi) independente do tamanho do tumor ou da severidade da doença (MERIC; RUBIN, 1990). Lucy et al (2017) relataram o tratamento de 39 felinos utilizando a dose de 4mCi de I^{131} e os resultados evidenciaram taxa de 18,0% de hipotireoidismo clínico e 46,0% de hipotireoidismo subclínico após o tratamento de pacientes com hipertireoidismo moderado a leve. Em outro estudo, 165 gatos receberam uma dose média de 4,5mCi de I^{131} e o hipotireoidismo iatrogênico pós terapia foi observado em 30,3% dos pacientes (NYKAMP; ZARFOSS, 2005). Nesse cenário, a utilização de doses altas e fixas de I^{131} pode expor o paciente, o ambiente e os médicos veterinários a níveis desnecessários de radiação e, além disso, pode levar ao subtratamento de animais com doença severa e ao supertratamento de animais com hipertireoidismo leve (PETERSON, 2006).

Em 1995, Peterson e Becker propuseram um sistema de escore baseado na severidade das manifestações clínicas, no tamanho da glândula tireoide e na concentração sérica de T_4 para se determinar a dose de I^{131} a ser aplicada em felinos hipertireoideus. Dos 524 pacientes analisados, 59,0% receberam doses menores de 3,5mCi, 30,5% foram tratados com doses entre 3,5 e 4,5mCi e 11,0% receberam mais de 4,5mCi de I^{131} . Após seis meses de tratamento, 1,5% dos pacientes ainda apresentavam concentração sérica de T_4 elevada; 2,1% dos animais apresentaram manifestações clínicas de hipotireoidismo e necessitaram de suplementação hormonal; e 94,2% dos gatos apresentaram boa resposta ao tratamento. Em outro estudo prospectivo, Lucy et al (2017) investigaram o resultado do tratamento com doses baixas e fixas de 2mCi de I^{131} em pacientes com hipertireoidismo leve a moderado. Os resultados mostraram hipertireoidismo persistente após seis meses de terapia em 3,3% dos pacientes e hipotireoidismo clínico e subclínico em 1,0% e 21,0%, respectivamente, dos gatos tratados com esse protocolo, indicando que doses menores reduzem o risco do desenvolvimento de hipotireoidismo iatrogênico sem aumentar a porcentagem de animais que se mantêm hipertireoideus.

Morré et al (2017) propuseram um protocolo para o cálculo da dose da radioiodoterapia a partir da porcentagem de captação de Tc99m e do tamanho da glândula tireoide, ambos determinados pela cintilografia. Animais que apresentaram captação de Tc99m menor que 5,0%, entre 5-10,0% e acima de 10,0% receberam 3,0, 3,5 ou 4,5mCi de I¹³¹. O resultado da terapia utilizando esse protocolo foi comparado com o resultado da terapia utilizando doses fixas de 4,5mCi de I¹³¹. A comparação entre os dois tratamentos não evidenciou diferença significativa em relação ao desfecho da terapia, sendo que, seis meses após a terapia, 61,0%, 30,0% e 9,0% dos animais tratado com doses fixas foram considerados eutireoideus, desenvolveram hipotireoidismo ou permaneceram hipertireoideus, respectivamente. Em relação ao grupo que recebeu doses variáveis, os estados de eutireoidismo, hipotireoidismo e hipertireoidismo foram observados em 58,0%, 26,0% e 16,0%, dos animais tratados, respectivamente. Os autores atribuíram a elevada taxa de hipotireoidismo ao fato que animais com doença leve ou moderada terem recebido 3mCi de I¹³¹, dose que foi considerada excessiva para esses animais.

Em 2021, Peterson e Rishniw propuseram um novo protocolo para o cálculo de doses individualizadas de radioiodoterapia. O estudo foi realizado com 1400 gatos hipertireoideus que receberam dose média de 1,9mCi de I¹³¹. O cálculo de dose levou em consideração o volume da glândula tireoide e a porcentagem de captação de Tc99m, determinados pela cintilografia, a concentração sérica de T₄ e T₃ e a porcentagem de captação de I¹³¹ pelo tecido tireoideo 24 horas após a aplicação de I¹³¹. A terapia seguindo o protocolo de doses individualizadas resultou em eutireoidismo em 74,8% dos gatos tratados, 4,1% de hipotireoidismo clínico, 17,1% de hipotireoidismo subclínico e 4,0% de persistência de hipertireoidismo. O trabalho ainda evidenciou que gatos que apresentaram hipotireoidismo clínico desenvolveram azotemia mais frequentemente do que gatos com hipotireoidismo subclínico, 71,9% versus 39,6%, respectivamente. Os autores concluíram que esse protocolo resultou em taxas de cura semelhantes às descritas pela literatura, mas com doses muito menores de I¹³¹ e ainda alcançou taxas menores de hipotireoidismo e azotemia. Esse mesmo protocolo de doses individualizadas foi replicado em um estudo prospectivo realizado por Xifra et al (2022) os quais descreveram resultados semelhantes àqueles obtidos por Peterson e Rishniw (2021). A média de dose utilizada foi 2,15mCi, sendo que 75,2% dos gatos atingiram o eutireoidismo, 4,2% e 16,4% desenvolveram hipotireoidismo clínico e subclínico, respectivamente, e 4,2% dos pacientes permaneceram hipertireoideus após seis meses de tratamento.

Esses autores ainda descreveram que os gatos que desenvolveram hipotireoidismo eram animais mais velhos, com concentração de TSH detectável e captação simétrica e bilateral de

Tc99m entre os lobos tireoidianos. Por outro lado, os animais que permaneceram hipertireoideus apresentavam a doença de forma mais severa. Peterson e Rishniw (2021) também descreveram os fatores preditivos para o desenvolvimento de hipotireoidismo ou à persistência do hipertireoidismo em gatos tratados com o protocolo de doses individualizadas. Os autores avaliaram o tratamento de 1400 gatos e descreveram que as variáveis com maior razão de chance (OR) para o desenvolvimento do hipotireoidismo pós terapia eram: idade avançada, sexo fêmea, concentração sérica de TSH detectável, presença de nódulos tireoidianos bilaterais, distribuição homogênea da captação de Tc99m, doença clínica moderada e maior captação de iodo pelo tecido tireoidiano (OR 1,10; 2,04; 4,19; 1,57; 2,93; 0,62 e 2,40, respectivamente). Por outro lado, gatos mais jovens, com doença mais severa e baixa captação de iodo apresentavam maior chance de permanecer hipertireoideus (OR 0,81; 1,87; 3,50, respectivamente). Outro estudo sugeriu que a razão T/S acima de 5,4 poderia ser um possível indicador de aumento do risco de hipertireoidismo persistente após a radioiodoterapia em gatos hipertireoideus (VOLCKAERT, et al, 2018).

Independente do protocolo de radioiodoterapia instituído, boa parte dos gatos tratados tende a apresentar melhora considerável das manifestações clínicas do hipertireoidismo. A completa resolução das manifestações clínicas pode demorar diversos meses após a terapia (CARNEY, et al, 2016). Um estudo realizado por Xifra et al (2022) observou que a atrofia muscular, importante manifestação clínica presente em 66,0% dos gatos hipertireoideus, foi resolvida em 85,0% dos gatos que apresentaram resposta positiva à radioiodoterapia.

Uma outra comorbidade importante, a doença renal crônica (DRC) pode estar presente em 15,0-51,0% dos gatos com hipertireoidismo. O hipertireoidismo, uma vez que provoca o aumento da taxa de filtração glomerular e redução da massa muscular do paciente, pode reduzir a concentração sérica de creatinina e mascarar as manifestações clínicas da doença renal crônica. Uma vez tratados e restabelecido o estado eutireoideu, os animais podem desenvolver azotemia. O hipotireoidismo iatrogênico transitório ou definitivo é uma complicação da radioiodoterapia e pode aumentar o risco de azotemia (GEDDES, AGUIAR, 2022). Estudo realizado por Williams et al (2010) descreve que a sobrevida de gatos submetidos ao tratamento com I¹³¹ e que desenvolveram hipotireoidismo e azotemia foi menor do que aqueles hipotireoideus mas não azotêmicos (456 dias *versus* 905 dias). Em outro estudo realizado por Williams et al (2010), gatos azotêmicos ou com diagnóstico de DRC no momento do diagnóstico do hipertireoidismo apresentaram significativa redução da média de sobrevida após o tratamento quando comparados à gatos hipertireoideus não azotêmicos (178 dias *versus* 612 dias). Os autores também descreveram que 15,3% dos gatos tratados com radioiodoterapia desenvolveram

azotemia dentro de 240 dias pós terapia. Esses estudos evidenciaram a importância do acompanhamento clínico e laboratorial de animais submetidos à radioiodoterapia. A primeira reavaliação clínica e laboratorial dos animais pós radioiodoterapia deve ser realizada em 2-4 semanas. Exames laboratoriais, hormonais e de imagem devem ser realizados, então, após três, seis e 12 meses (NYKAMP et al, 2005; PETERSON; RISHNIW, 2021).

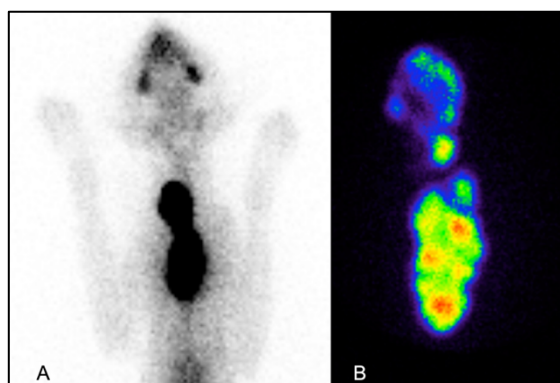
2.4 Tumores SHIM-RAD

Em felinos, os tumores funcionais de tireoide são raros e ocorrem em 1,0% a 3,5% dos casos de hipertireoidismo (MOONEY, 2001; NAAN, et al 2006; PETERSON; WARD, 2007; PETERSON; BROOME, 2014). O diagnóstico histopatológico de carcinoma tireoidiano foi determinado em 3,4% dos 101 gatos submetidos à tireoidectomia como tratamento do hipertireoidismo (NAAN, et al, 2006). Turrel et al (1988) avaliaram 14 felinos hipertireoideus diagnosticados com carcinoma de tireoide. As manifestações clínicas mais comuns dos animais eram perda de peso, polidipsia, poliúria, polifagia, hiperatividade, anorexia, taquicardia, massa palpável em pescoço, sopro cardíaco e pelame anormal. O diagnóstico morfológico mais comum foi de carcinoma compacto misto e folicular. A cintilografia de tireoide foi realizada e evidenciou principalmente áreas multifocais e nodulares de hipercaptação de radiofármaco localizadas em região cervical, entrada de tórax e mediastino cranial. Esse padrão cintilográfico também foi observado em 35 felinos hipertireoideus com suspeita de carcinoma tireoidiano em um estudo realizado por Peterson e Broome (2014) que avaliou a cintilografia de 2096 gatos com hipertireoidismo. Os autores descreveram que animais com suspeita de neoplasia maligna apresentavam nódulos multifocais de tecido tireoidiano hipercaptante, com aspecto heterogêneo de captação e margens irregulares e espiculadas, sugerindo invasão tecidual local. Os tumores apresentavam grandes dimensões e estavam localizados desde a região cervical até a entrada do tórax e mediastino cranial. Evidências de metástase em linfonodos regionais foram encontradas em dois dos 35 pacientes. Hibbert et al (2009) consideraram que a cintilografia de tireoide é um importante exame a ser utilizado na avaliação de pacientes com neoplasias de tireoide, uma vez que possibilita a localização do tecido tireoidiano e a determinação da funcionalidade do tumor, o que é fundamental para determinar se o paciente é ou não candidato para receber a radioiodoterapia.

Peterson, Broome e Rishniw (2016) desenvolveram uma combinação de critérios clínicos e cintilográficos que poderiam sugerir a presença de carcinoma tireoidiano em felinos

com hipertireoidismo. O conceito de tumores SHIM-RAD (acrônimo do inglês *Severe, Huge, Intrathoracic, Multifocal, Resistant to Antithyroid Drugs*) foi, então, desenvolvido para diferenciar gatos com suspeita de carcinoma de outros felinos hipertireoideus. Os critérios para se classificar um felino como SHIM-RAD foram: (1) presença de hipertireoidismo severo, sendo a concentração sérica de T₄ acima de 23µg/dL; (2) tumor com grandes dimensões; (3) presença de nódulos tumorais intratorácicos; (4) doença multifocal, sendo mais de três nódulos distintos; (5) resposta clínica refratária ao tratamento com fármacos antitireoidianos (Figura 1.7) (PETERSON; BROOME; RISHNIW, 2016).

Figura 1.7 – Cintilografia de tumor SHIM-RAD com colimador planar e Pin-hole.



Legenda: Cintilografia planar (A) e Pin-hole (B) de felino hipertireoideu apresentando tumor SHIM-RAD. Notar como o tecido tireoidiano hipercaptante apresenta grande volume, avança para o tórax do paciente e é multinodular.

Fonte: Do autor (2024).

Embora a histopatologia seja o padrão ouro para o diagnóstico de carcinoma de tireoide, a classificação do paciente em SHIM-RAD sugere fortemente o diagnóstico de carcinoma e permite discutir com os tutores o provável curso clínico da doença e o melhor tratamento a ser instituído ao paciente, sem a necessidade de anestesiá-los clinicamente para coleta de biópsias (PETERSON; BROOME; RISHNIW, 2016). O tratamento de felinos hipertireoideus com carcinoma de tireoide é realizado a partir da aplicação única de alta dose de I¹³¹ (30mCi). O tratamento é seguro e eficaz, sendo que boa parte dos animais tratados apresentaram excelente resposta ao tratamento e aumento da expectativa de vida. A dose alta de I¹³¹ é bem tolerada pelos animais, sendo que efeitos colaterais não são comumente observados. Uma vez que o tratamento provoca a destruição de todo tecido tireoidiano hiperfuncional, espera-se que os animais desenvolvam hipotireoidismo iatrogênico, embora a doença clínica nem sempre seja observada como consequência do tratamento (HIBBERT, et al, 2009).

REFERÊNCIAS

- BROOME, M. R. Thyroid scintigraphy in hyperthyroidism. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 21, n. 1, p. 10-16, 2006.
- CARNEY H. C.; WARD, C. R.; BAILEY, S. J. *et al.* 2016 AAFP Guidelines for the management of feline hyperthyroidism. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 18, p. 400-416, 2016.
- DANIEL, G. B.; BRAWNER Jr, W. R. Thyroid scintigraphy. In: DANIEL, G. B.; BERRY, C. R. **Textbook of Veterinary Nuclear Medicine**. 2. ed. American College of Veterinary Radiology, 2006. p. 181-198.
- DANIEL, G.; B.; NEELIS, D.; A. Thyroid Scintigraphy in Veterinary Medicine. **Seminars in Nuclear Medicine**, v. 44, p. 24-34, 2014.
- DAVIES, A. M. In clinically hyperthyroid cats, is I-131 treatment superior to thyroidectomy in normalising serum T4 level? **Veterinary Evidence**, v. 7, n. 4, p. 1-30, 2022.
- EDINBORO, C. H.; SCOTT-MONCRIEFF, J. C.; GLICKMAN, L. T. Feline hyperthyroidism: Potential relationship with iodine supplement requirements of commercial cat foods. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 12, p. 672-679, 2010.
- FEENEY, D. A.; ANDERSON, K. L. Nuclear imaging and radiation therapy in canine and feline thyroid disease. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 37, p. 799-821, 2007.
- FERNANDEZ, Y.; PUIG, J.; POWELL, R., *et al.* Prevalence of iatrogenic hypothyroidism in hyperthyroid cats treated with radioiodine using an individualised scoring system. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 21, n. 12, p.1149-1156, 2019.
- GEDDES, R.; AGUIAR, J. Feline comorbidities: Balancing hyperthyroidism and concurrent chronic kidney disease. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 24, p. 641-650, 2022.
- HAMMER, K. B.; HOLT, D. E.; WARD, C. R. Altered expression of G proteins in thyroid gland adenomas obtained from hyperthyroid cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 61, p. 874-879, 2000.
- HARVEY, A. M.; HIBBERT, A.; BARRETT, E. L., *et al.* Scintigraphy findings in 120 hyperthyroid cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 11, p. 96-106, 2009.
- HENRIKSON, T. D. *et al.* thyroid to salivary ratios determined by technetium-99m pertechnetate imaging in thirty-two euthyroid cats. **Veterinary Radiology and Ultrasound**, v. 46, n. 6, p. 521-523, 2005.
- HIBBERT, A.; GRUFFYDD-JONES, T.; BARRETT, E. L., *et al.* Feline thyroid carcinoma: diagnosis and response to high-dose radioactive iodine treatment. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 11, p. 116-124, 2009.

HOLZWORTH, J.; THERAN, P.; CARPENTER, J. L., *et al.* Hyperthyroidism in the cat: ten cases. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 176, p. 345-353, 1980.

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

LAUTENSCHLAEGER, I. E, *et al.* Comparison between computed tomography and (99m) TC- pertechnetate scintigraphy characteristics of the thyroid gland in cats with hyperthyroidism. **Veterinary Radiology and Ultrasound**, v. 54, p. 666-73, 2013.

LUCKE, V. M. An histological study of thyroid abnormalities in the domestic cat. **Small Animal Practice**, v. 5, p. 351-358, 1964.

LUCY, J. M.; PETERSON, M. E.; RANDOLPH, J. F. *et al.* Efficacy of low-dose (2 millicurie) versus standard-dose (4 millicurie) radioiodine treatment for cats with mild-to-moderate hyperthyroidism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 31, p. 326-334, 2017.

MALIK, R.; LAMB, W. A.; CHURCH, D. B. Treatment of feline hyperthyroidism using orally administered radioiodine: a study of 40 consecutive cases. **Australian Veterinary Journal**, v. 70, n. 6, p. 218-219, 1993.

McLOUGHLIN, M.; DIBARTOLA, S.; BIRCHARD, S., *et al.* Influence of systemic nonthyroidal illness on serum concentrations of thyroxine in hyperthyroid cats. **Journal of American Animal Hospital Association**, v. 29, p. 227-234, 1993.

MERIC, S. M.; RUBIN, S. I. Serum thyroxine concentrations following fixed-dose radioactive iodine treatment in hyperthyroid cats: 62 cases (1986-1989). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 197, n. 5, p. 621-623, 1990.

MOONEY, C. T. Feline hyperthyroidism diagnostics and therapeutics. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 31, n. 5, p. 963-983, 2001.

MOONEY, C. T.; RAND, J. S.; FLEEMAN, L. M. The endocrine system. In: CHANDLER, E. A.; GASKELL, C. J.; GASKELL, R. M. **Feline Medicine and Therapeutics**. 3. ed. Wiley-Blackwell, 2007. p. 527-568.

MORRÉ, W. A.; PANCIERA, D. L.; DANIEL, G. B., *et al.*, Investigation of a novel variable dosing protocol for radioiodine treatment of feline hyperthyroidism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 32, p. 1856-1863, 2018.

NAAN, E. C., *et al.* Results of thyroidectomy in 101 cats with hyperthyroidism. **Veterinary Surgery**, v. 35, p. 287-293, 2006.

NYKAMP, S. G.; DYKES, N. L.; ZARFOSS, M. K. *et al.* Association of the risk of development of hypothyroidism after iodine 131 treatment with the pretreatment pattern of sodium pertechnetate (Tc99m) uptake in the thyroid gland in cats with hyperthyroidism: 165 cases (1990–2002). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 226, n. 10, p. 1671-1675, 2005.

PAPASOULIOTIS, K., et al. Decreased oro-caecal transit time, as measured by the exhalation of hydrogen in hyperthyroid cats. **Research Veterinary Science**, v. 55, p. 115-118, 1993.

PETER, H. J., et al. Autonomy of growth of and iodine metabolism of hyperthyroid feline goiters transplanted into nude mice. **Journal of Clinical Investigation**, v. 80, p. 491-498, 1987.

PETERSON, M. E. More Than Just T₄: Diagnostic testing for hyperthyroidism in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 15, p. 765-777, 2013.

PETERSON, M. E. Radioiodine treatment of hyperthyroidism. **Clinical Techniques in Small Animal Practice Journal**, v. 21, p. 34-39, 2006.

PETERSON, M. E.; BROOME, M. R. Thyroid scintigraphy findings in 2096 cats with hyperthyroidism. **Veterinary Radiology and Ultrasound**, v. 56, n. 1, p. 84-95, 2014.

PETERSON, M. E.; BROOME, M. R.; RISHNIW, M. Prevalence and degree of thyroid pathology in hyperthyroid cats increases with disease duration: a cross-sectional analysis of 2096 cats referred for radioiodine therapy. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 18, n. 2, p. 92-103, 2016.

PETERSON, M. E.; GAMBLE, D. A. Effect of nonthyroidal illness on serum thyroxine concentrations in cats: 494 cases. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 197, p. 1203-1208, 1990.

PETERSON, M. E.; Hyperthyroidism in cats: What's causing this epidemic of thyroid disease and can we prevent it? **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 14, p. 804-818, 2012.

PETERSON, M. E.; JOHNSON, J. G.; ANDREWS, L. K. Spontaneous hyperthyroidism in the cat. In: **Proceedings of the American College of Veterinary Internal Medicine**; Seattle, USA; p. 108, 1979.

PETERSON, M. E.; KINTZER, P. P.; CAVANAGH, P. G., et al, Feline hyperthyroidism: Pretreatment clinical and laboratory evaluation of 131 cases. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 183, n. 1, p. 103-110, 1983.

PETERSON, M. E.; RISHNIW, M. A dosing algorithm for individualized radioiodine treatment of cats with hyperthyroidism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 35, n. 5, p. 2140-2151, 2021.

PETERSON, M. E; RISHNIW, M. Predicting outcomes in hyperthyroid cats treated with radioiodine. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. V. 35, n. 5, p. 1-10, 2021.

PETERSON, M. E.; WARD, C. R. Etiopathologic findings of hyperthyroidism in cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 37, p. 633-645, 2007.

PETERSON, M.; E., et al. Evaluation of quantitative thyroid scintigraphy for diagnosis and staging of disease severity in cats with hyperthyroidism: comparison of the percent thyroidal uptake of pertechnetate to the thyroid-to-salivary ratio and thyroid-to-background ratios. **Veterinary Radiology and Ultrasound**, v. 57, p. 427-440, 2016.

- PETERSON, M. E.; BECKER, D. V. Radioiodine treatment of 524 cats with hyperthyroidism. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 207, n. 11, p. 1422-1428, 1995.
- PETERVARI, E., et al. Hyperphagia of hyperthyroidism: is neuropeptide Y involved? **Regulatory Peptides**, v. 131, p. 103-110, 2005.
- SANGSTER, J. K.; PANCIERA, D. L.; ABBOTT, J. A. Cardiovascular Effects of Thyroid Disease. **Compendium: Continuing Education for Veterinarians**, 2013
- SASSNAU, R. Epidemiological investigation on the prevalence of feline hyperthyroidism in an urban population in Germany. **Tierarztl Prax**, v. 34, p. 450-457, 2006.
- SCARLETT, J. M.; SYDNEY MOISE, N.; RAYL, J. Feline hyperthyroidism: a descriptive and case-control study. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 6, p. 295-309, 1988.
- SCOTT-MONCRIEFF, J. C. Feline hyperthyroidism. In: FELDMAN, E. C., et al. **Canine and Feline Endocrinology**. 4. ed. Saint Louis:Elsevier, 2015. p. 136-195.
- SYME, H. M. Cardiovascular and Renal Manifestations of Hyperthyroidism. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 37, p. 723-743, 2007.
- TARANTI, L., et al. Prevalence, clinical and epidemiological features of feline hyperthyroidism at a veterinary teaching hospital in Brazil: a retrospective study. **Acta Veterinaria Brasilica**, v. 16, p. 227-231, 2022.
- TURREL, J. M., et al. Thyroid carcinoma causing hyperthyroidism in cats: 14 cases (1981-1986). **American Journal of Veterinary Research**, v. 193, p. 359-364, 1988.
- VOLCKAERT, V.; VANDERMEULEN, E.; DUCHATEAU, L., et al. Predictive value of scintigraphic (semi-)quantitative thyroid parameters on radioiodine therapy outcome in hyperthyroid cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 20, n. 4, p. 370-377, 2018.
- WAKELING, J., et al. Risk factors for feline hyperthyroidism in the UK. **Journal of Small Animal Practice**, v. 50, n. 8, p. 406-414, 2009.
- WAKELING, J.; MELIAN, C.; FONT, A. *et al.* Evidence for differing incidences of feline hyperthyroidism in London UK and Spain. In: **Congress Proceedings 15th ECVIM-CA**; Glasgow, Scotland; Poster 43; p 220, 2005.
- WALLACK, S., et al. calculation and usage of the thyroid to background ratio on the pertechnetate thyroid scan. **Veterinary Radiology and Ultrasound**, v. 51, n. 5, p. 554-560, 2010.
- WANG, W., et al. Polyuria of thyrotoxicosis: downregulation of aquaporin water channels and increased solute excretion. **Kidney International**, v. 72, n. 9, p. 1088-1094, 2007.
- WARD, C. R.; WINDHAM, W. R.; DISE, D. Evaluation of activation of G proteins in response to thyroid stimulating hormone in thyroid gland cells from euthyroid and hyperthyroid cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 71, n. 6, p. 643-648, 2010.

WILLIAMS, T. L.; ELLIOTT, J.; SYME, H. M. Association of iatrogenic hypothyroidism with azotemia and reduced survival time in cats treated for hyperthyroidism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, p. 1086-1092, 2010.

WILLIAMS, T. L.; PEAK, K. J.; BRODBELT, D.; ELLIOTT, J.; SYME, H. M. Survival and the development of azotemia after treatment of hyperthyroid cats **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, p. 863-869, 2010.

XIFRA, P.; SERRANO, S. I.; PETERSON, M. E. Effect of radioiodine treatment on muscle mass in hyperthyroid cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 36, n. 6, p. 1931-1941, 2022.

XIFRA, P.; SERRANO, S. I.; PETERSON, M. E. Radioiodine treatment of hyperthyroidism in cats: results of 165 cats treated by an individualized dosing algorithm in Spain. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 24, n. 8, p. 258-268, 2022.

YOUNG, K.; DANIEL, G. B.; BAHR, A. Application of the pin-hole collimator in small animal nuclear scintigraphy: A review. **Veterinary Radiology and Ultrasound**, v. 38, p. 83-89, 1997.

SEGUNDA PARTE – ARTIGOS

ARTIGO 1 – SCINTIGRAPHY FINDINGS AND INDIVIDUALIZED RADIOIODINE TREATMENT OF HYPERTHYROIDISM: A CASE SERIES OF SIX CATS. ACTA SCIENTIAE VETERINARIAE

Scintigraphy findings and individualized radioiodine treatment of hyperthyroidism: A case series of six cats

Gustavo Carvalho Cobucci^{1,5}, Flávia Tavares², Carolina Augusta Pastoriza da Silva Hosoume², Isabella de Moura Sant'Anna³, Simone Cunha⁴, Cassia Regina de Pontes Secchin³ and Antonio Carlos Cunha Lacreta Júnior⁵

¹GammaVet, Rio de Janeiro-RJ, Brazil; ²E+Vet, Rio de Janeiro-RJ, Brazil; ³Self employed, Rio de Janeiro-RJ, Brazil; ⁴OncoPet, Rio de Janeiro-RJ, Brazil; ⁵Universidade Federal de Lavras, Lavras, Brazil

Abstract

Background: Hyperthyroidism is the most diagnosed endocrinal disease in older feline patients in veterinary medicine. The gold standard diagnose method is thyroid scintigraphy and radioiodine (¹³¹I) is the therapy of choice for the disease, with a reported efficacy of 85-95.0%. A recent cohort study revealed a novel algorithm for calculating individualized doses of ¹³¹I based of serum thyroxine (T₄) and triyodotironine (T₃) concentration, thyroid scintigraphy findings and radioiodine 24 uptake, with high cure rates associated with lower I¹³¹ doses, thus lower hypothyroidism incidence. This study reports the first Latin America case series of six cats diagnosed with hyperthyroidism through scintigraphy and treated by means of the recently reported specific ¹³¹I dosing algorithm.

Cases: All the six cats presented with a history of weight loss. Furthermore, they also presented polyphagia, muscle mass wasting, tachycardia, and restlessness. The animals had high serum T₄ concentrations (median, 11.92 µg/dL and range 4.83-24.40 µg/dL). Five cats had serum thyroid stimulating hormone (TSH) below the limit of detection (<0.03 ng/mL). Scintigraphy findings confirmed laboratorial and clinical hyperthyroidism diagnose. Images demonstrated a unilateral nodular thyroid in one case, bilateral asymmetric in three cases, bilateral symmetric in one case and multifocal in one case. In all cases, the thyroid tissue presented with increased

radionuclide uptake (%TcTU). Quantitative analysis indicated a thyroid/salivary gland ratio average of 4.02 (RI 0.5-1.5) (min-max, 1.35-6.56) and %TcTU average of 8.33% (RI 0.05-0.08) (min-max, 1.26%-16.36%) confirming hyperthyroidism. All patients were referred to ^{131}I therapy with individualized dosing protocol. Pretreatment thyroxine serum concentrations, thyroid volume, %TcTU and I^{131} thyroid uptake after the first dose were necessary for total dose calculation. On day one, 80,0% of the total calculated dose was injected subcutaneously. Percent thyroidal ^{131}I uptake was measured 48 hours after initial dose. Based on the given thyroid uptake, an additional dose was administered on day two, resulting in a final ^{131}I average dose of 2.65mCi (min-max 1.58mCi-4.91mCi). The patients were kept under isolation for 72 hours following the Nuclear Energy National Committee (CNEN) requirements. Three, six and twelve months after therapy, the patients were presented for reevaluation and presented a significant clinical improvement and total T_4 serum concentrations within normality after twelve months. Scintigraphy images were conclusive for hyperthyroidism diagnosis and essential for treatment protocol.

Discussion: Previous studies have demonstrated the association between fixed ^{131}I doses and higher proportion of iatrogenic hypothyroidism. Recently, a cohort study was able to successfully gather clinical and scintigraphy information in order to create a novel algorithm capable of calculate the lowest curative ^{131}I dose, with great success. In the present report, the protocol preestablished by Peterson and Rishniw (2021) was once again successfully replicated. Qualitative and quantitative analysis through scintigraphy scanning allowed diagnosis confirmation and calculation of thyroid TcO_4 percentage uptake (%TcTU) as well as verification on the thyroid nodule's volume. These findings, gathered with thyroid hormones concentrations allowed for determination of individualized radioiodine dosing. Older cats and higher 24-hour ^{131}I percentage uptake were associated with higher incidence of iatrogenic hypothyroidism. The patients reported here responded well to this protocol and showed no signs of hypothyroidism.

Keywords: endocrinology; hyperthyroidism; scintigraphy; radioiodine; feline.

Introduction

Hyperthyroidism is the most diagnosed endocrinal disease in feline patients in veterinary medicine [1-3]. Functional adenomatous hyperplasia or benign thyroid adenoma are the most frequent causes of hyperthyroidism. In most of cases, bilateral involvement of both

thyroid lobes is observed (63.0%), although unilateral disease is observed in up to 32.0% of reported cases, and multifocal disease is seen in 4.0% of them [4]. Hyperthyroidism is diagnosed based on clinical signs, medical history, physical examination findings, thyroidal hormones measurements, and the gold standard diagnose method is thyroid scintigraphy [4,5]. The scintigraphy provides information on topography, morphology, and function of each thyroid lobe [4-8,18] and allows identification of functional ectopic thyroid tissue, and metastatic disease in patients with hyperthyroidism and malignant carcinoma [4,8,18]. Nevertheless, it is an essential step for calculating individualized doses of radioiodine therapy for hyperthyroid felines [9]. Radioiodine is the therapy of choice, with a reported efficiency of 85-95.0% [9-11]. A recent cohort study revealed a novel algorithm for calculating individualized doses of ^{131}I based of thyroid scintigraphy and resulted in an important cure rate and low iatrogenic hypothyroidism occurrence [9]. This protocol brought high cure rates associated with lower ^{131}I doses, reducing the complications associated with therapy and professionals' exposition to radiation [9,11].

The present study aims to report a case series of six hyperthyroid cats submitted to radioiodine therapy with the novel algorithm for individualized dose after scintigraphy diagnosis [9]. To the author's knowledge, this is the first reported case series of an individualized protocol of radioiodine therapy in Latin America.

Case series

Six cats diagnosed with hyperthyroidism were referred to scintigraphy and radioiodine therapy. All six cats were from Rio de Janeiro, Brazil. Five cats were Brazilian Short Hair, and one was Siamese breed. The median age was 12.1 years old (min-max 9-15 y/o). Five of them were male and one female cat. All the six cats presented with a history of weight loss. Furthermore, they also presented polyphagia, polyuria, polydipsia, muscle mass wasting,

tachycardia, and restlessness. One cat had vomiting and diarrhea and the diagnosis of inflammatory bowel disease (IBD) (animal 4), and another cat also had arthrosis as a comorbid (animal 1). The averages of muscle condition score (MCS) and body score condition (BSC) were 2/3 and 3/9, respectively. The mean time from diagnosis to radioiodine treatment was 8.5 months (min-max, 1-24 months), and the methimazole treatment average time was 3.5 months (min-max, 0-12 months). Laboratory exams revealed mean serum thyroxine (T₄) dosage of 11.92µg/dL (Reference Interval: 1.2-4.5 µg/dL) being minimum and maximum dosage of 4.83-24.40µg/dL, respectively. All T₄ measurements were made by radioimmunoassay technique (RIA). The thyroid stimulating hormone (TSH) were suppressed in five out of six cats. The median value of creatinine was 1.0mg/dL (min-max, 0.8-1.34 mg/dL), and no animal had a creatinine value above the reference limit.

Thyroid image scans were obtained with a multi-purpose single-head nuclear imaging system (GE Millennium MPR Gamma Camera, GE Medical Systems) fitted with a Low Energy High Resolution (LEHR) and a Pin-Hole collimators. A 256×256×16 matrix was used, and images were analyzed using DICOM image-processing software (Genie Xelerius, GE Medical Systems). Thyroid scans were performed with the cats manually restrained, 60 minutes after the injection of 5mCi of Tc-pertechnetate (Tc99m) into subcutaneous dorsal hip region. Images were captured in ventral (60 seconds and 350kcounts) and lateral recumbency (60 seconds). Scintigraphy scans confirmed hyperthyroidism diagnose in all cases. Images demonstrated four different patterns: unilateral nodular thyroid in one case (animal 2); bilateral asymmetric (two thyroid lobes unequal in size and T/S ratio) in four cases (animals 3, 4, 5 and 6); bilateral symmetric (two thyroid lobes equal in size and T/S ratio) in one case (animal 1); and multifocal disease (three or more areas of increased radionuclide uptake) in one case (animal 4). In all cases, the thyroid tissues presented with increased radionuclide uptake (%TcTU). The thyroid hyper functional tissues were observed in ventral neck region in two cases (animals 3 and 5);

thoracic inlet in four cases (animals 1, 2, 4 and 6); and intrathoracic in two cases (animals 1 and 4). Two cats presented ectopic thyroid tissue along ventral midline from the base of the tongue to the heart (animal 1 and 4) (Figure 1 and 2).

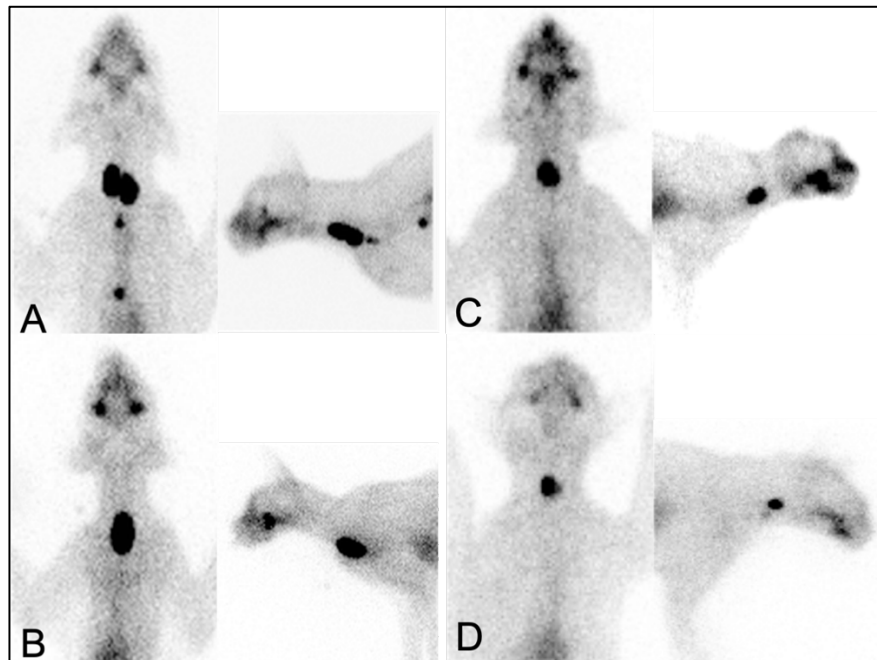


Figure 1 – Thyroid scintigraphs performing using Tc99m on hyperthyroid cats. A. Ventral and lateral scans of animal 1. Both thyroid lobes are symmetric enlarged, nodular, and increased radionuclide uptake. Note two ectopic thyroid tissue located in thoracic inlet and mediastinum. B. Scans of animal 2. Note the unilateral left thyroid enlarged. The right lobe can't be seen due the feedback suppression. C and D. Scans of animals 3 and 4, respectively. Both animals presented bilateral asymmetric enlarged of both thyroid lobes.

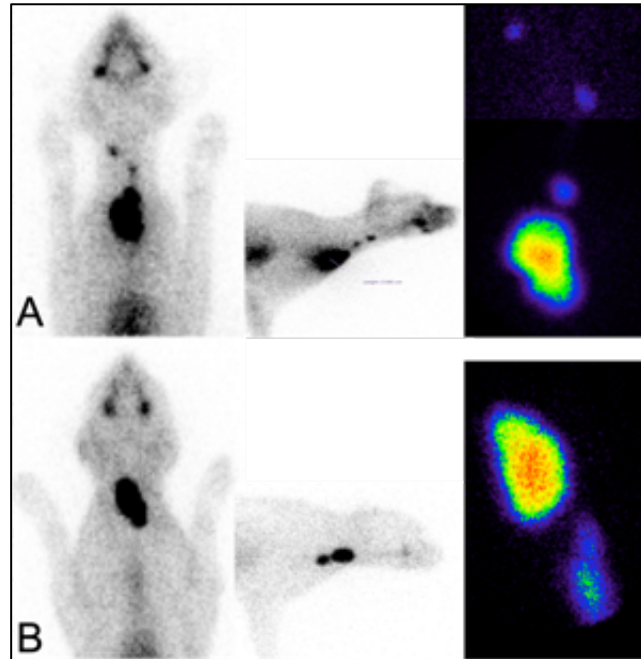


Figure 2 - Thyroid scintigrams of animals in ventral and lateral positions using a planar LEHR and a Pin-hole collimators. A. Scans on animal 5. Note the four areas of increased radionuclide uptake located in ventral neck and thoracic inlet. B. Scans on animal 6. The asymmetric bilateral pattern is easily observed on lateral and pin-hole scans.

Quantitative analysis indicated a thyroid-to-salivary (T/S) ratio average of 4.02 (RI 0.5-1.5) (min-max, 1.35-6.56), a thyroid-to-background (T/B) ratio average of 15.71 (RI 1.5-5.5) (min-max, 7.45-19.45), a thyroid-to-heart (T/H) ratio average of 5.06 (RI 0.5-1.5) (min-max, 2.01-8.51), the %TcTU average of 8.33% (RI 0.05-0.08) (min-max, 1.26%-16.36%), and mean volume of 1.97cm³ (RI 0.2-1.0cm³) (min-max, 0.71-3.58cm³). The quantitative scintigraphy analysis was made accordingly previous described protocols and all measurements were made by the same observer G.C.C to reduce personal variability [4,6,9]. Methimazole administration was interrupted fifteen days before scintigraphy and ¹³¹I therapy.

The patient was referred to ¹³¹I therapy with individualized dosing protocol as described by Peterson and Rishniw [9]. Pretreatment total T₄, thyroid volume and the %TcTU were used as parameters for dose calculation. On day one, 80,0% of the total calculated dose was injected

subcutaneously in all animals. Percent thyroidal ^{131}I uptake was measured 48 hours after the first dose injection. Radioactive counts were measured by placing the Geiger-Muller survey meter on the cat's neck, on the hottest nodular thyroidal area. Background counts were measured by placing the survey meter directly on the patient's left thigh, as previously described [9, 11]. Based on the given thyroid uptake, an additional dose was administered on day two. Also, if the cat would have a symmetric bilateral pattern and homogenous bilateral distribution of Tc99m uptake observed in a thyroid scan, the final ^{131}I dose was reduced in 10.0%; and if the animal would have a high severity disease, the final ^{131}I was increased in 10-20.0%. The calculated average final ^{131}I dose for the cats was 2.65mCi (min-max, 1.58-4.91mCi). The average 48 hours iodine uptake was 18.0% (min-max, 8.0-30.0%). One cat had the final dose reduced in 10% due the bilateral pattern (animal 1); one cat (animal 2) had the dose reduced in 5.0% due the high iodine uptake (30.0%); two cats (animal 3 and 5) had the dose increased in 50.0% and 20.0% due the low iodine uptake (8.0 and 12.0%), respectively; and one cat (animal 4) had the dose increased in 20% due the high severity disease. The patients were kept under isolation for 72 hours following the Nuclear Energy National Committee (CNEN) requirements, until ^{131}I radioactivity was below the demanded levels of 4microSv/h when measured at least one meter away from the cat.

Three months after radioiodine therapy, the patients were presented for reevaluation and presented a significant clinical improvement (Figure 3). All of them had gain weight and the signs of polyphagia, polyuria, polydipsia, when presented, were resolved. The MCS and BSC improved and the average serum total T₄ (RIA) was 1.83µg/dL (RI: 1.2-4.5µg/dL) (min-max, 1.53-3.9µg/dL). Twelve months after radioiodine therapy the animals did not present any clinical signs of hyperthyroidism or hypothyroidism. The average serum total T₄ (RIA) was 1.82µg/dL (RI: 1.2-4.5µg/dL) (min-max, 1.25-2.73µg/dL). The average serum TSH (chemiluminescence) was 0.24ng/mL (RI: 0.03-0.38µg/dL) (min-max, 0.05-0.47µg/dL). All

cats were euthyroid at the time. The creatinine serum values were above reference interval in two cats (animals 2 and 4). The values were 2.44 and 2.11mg/dL (RI: 0.8-1.8), respectively. The blood serum creatinine of the other animals were between 0.97-1.48mg/dL.

Scintigraphy scan was repeated in one cat (animal 2). The images revealed a hot nodule in the left thyroid lobe, %TcTU of 1.10%, T/S 1.84, T/B 5.54, T/H 1.59, and volume 0.48cm³. Again, the cat had no clinical signs of hyperthyroidism and the total T₄ was in the reference range 1.9µg/dL (RI: 1.2-4.5µg/dL), so he was considered euthyroid (Figure 4).



Figure 3 - Photos of animals 2 (A), 3 (B) and 5 (C) pre and 12 months post radioiodine therapy. Note the improvement of BSC of the animals.

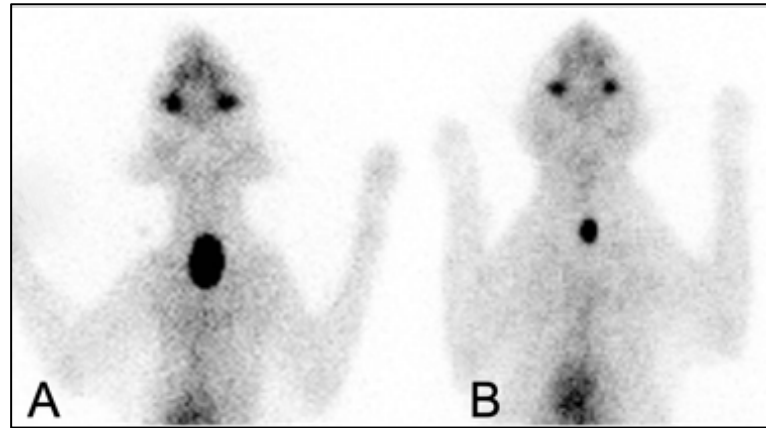


Figure 4 - Planar thyroid scintigraphs of animal 2 pre (A) and 12 months post (B) radioiodine therapy. Note that left thyroid lobe still present slightly higher radionuclide uptake although the cat was euthyroid.

Table 1 – Clinical information of the six patients treated with individualized radioiodine therapy.

CLINICAL INFORMATION									
ANIMAL	BREED	SEX	AGE	CLINICAL SIGNS	MCS	BSC	TIME WITH METIMAZOL	TIME FROM DIAGNOSIS	CREATININE
		(M/F)	(y/o)		(score 1-3)	(score 1-9)	months	months	(mg/dL)
1	BSH	M	15	artrosis, weight loss	1	3	12	15	1.0
2	BSH	M	15	polyuria, polydipsia, weight loss, polyphagia	2	2	0	24	0.8
3	BSH	F	11	weight loss, polyphagia, vomit, restlessness, excessive licking	2	3	8	9	1.34
4	Siamese	M	13	polyuria, polydipsia, vomit, diarrhea	2	3	0	1	0.8
5	BSH	M	10	polyuria, polydipsia, weight loss, polyphagia	3	6	0	1	1.16
6	BSH	M	9	weight loss, polyphagia, restlessness, tachycardia	2	3	1	1	0.9

MCS – Muscle Condition Score; BSC – Body Score Condition; M – Male; F – Female; y/o – years old; BSH – Brazilian Short Hair; mg/dL – milligrams per deciliter.

Table 2 – Scintigraphy findings of the six patients treated with individualized radioiodine therapy.

SCINTIGRAPHY FINDINGS													
ANIMAL	CLASSIFICATION OF DISEASE	SIDE	SYMMETRY	THORACIC INLET	INTRA THORACIC	ECTOPIC TISSUE	% TcTU	T/S LEFT SIDE	T/S RIGHT SIDE	T/B	T/H	T/T	Volume
		(Right/Left)	(Symmetric/Asymmetric)	(y/n)	(y/n)	(y/n)	(%)						(cm ³)
1	Bilateral	R/L	Symmetric	Y	Y	Y	7.54	6.51	4.58	19.85	5.13	9.04	2.71
2	Unilateral	L	-	Y	N	N	10.50	4.92	-	18.31	6.89	10.40	1.48
3	Bilateral	R/L	Asymmetric	N	N	N	2.24	1.72	2.49	10.43	2.90	6.33	0.71
4	Multifocal	-	-	Y	Y	Y	16.36	6.31		18.75	4.91	8.80	2.43
5	Bilateral	R/L	Asymmetric	N	N	N	1.26	1.35	2.40	7.45	2.01	5.10	0.91
6	Bilateral	R/L	Asymmetric	Y	N	N	12.10	3.39	6.56	19.46	8.51	12.39	3.58

%TcTU – Percentage Technetium Total Uptake; T/S – Thyroid-to-Salivary ratio; T/B – Thyroid-to-Background ratio; T/H – Thyroid-to-Heart ratio; T/T – Thyroid-to-Tracheal ratio; y/n – yes/no; cm³ – cubic centimeter.

Table 3 – Radioiodine therapy of the six patients treated with individualized protocol therapy.

RADIOIODINE THERAPY							
ANIMAL	T ₄	TSH	RADIOIODINE DOSE	48H UPTAKE	DOSE ADJUST	EXPLANATION	FINAL DOSIS
	(µg/dL)	(ng/mL)	(mCi)	(%)			(mCi)
1	7.70	<0.03	2.37	22%	x 0.90	Bilateral symmetric disease	2.13
2	15.00	<0.03	2.29	30%	x 0.95	High iodine uptake	2.12
3	6.00	<0.03	1.37	8%	x 1.5	Low iodine uptake	1.99
4	24.40	<0.03	4.14	19%	x 1.2	Serious illness	4.91
5	4.83	0.11	1.30	12%	x 1.2	Low iodine uptake	1.58
6	13.60	<0.03	3.19	18%	-	-	3.16

T₄ – Thyroxine; TSH – Thyroid Stimulant Hormone; µg/dL – micrograms per deciliter; ng/mL – nanograms per milliliter; mCi – millicurie.

Table 4 – Details of post radioiodine therapy of the six patients treated with individualized protocol therapy.

POST RADIOIODINE THERAPY					
ANIMAL	T ₄ AFTER 3 MONTHS	T ₄ AFTER 12 MONTHS	TSH	CREATININE	CLINICAL IMPROVEMENT
	(µg/dL)	(µg/dL)	(ng/mL)	(mg/dL)	
1	2.80	1.40	0.28	1.10	Weight gain, muscle recovery
2	3.90	1.90	0.08	2.44	Weight gain, muscle recovery
3	1.70	1.50	0.47	1.48	Weight gain, muscle recovery, no excessive licking
4	1.53	2.73	0.11	2.11	Weight gain, muscle recovery, reduction of vomiting
5	2.26	1.25	0.16	1.44	Weight gain, muscle recovery
6	2.90	2.40	0.05	0.97	Weight gain, muscle recovery, normal heart rate

T₄ – Thyroxine; TSH – Thyroid Stimulant Hormone; µg/dL – micrograms per deciliter; ng/mL – nanograms per milliliter.

Discussion

To the author's knowledge, this is the first case series in Latin America of hyperthyroid cats treated with radioiodine therapy and individualized dose calculated through scintigraphy findings as described by Peterson and Rishniw [9].

As previously described, the hyperthyroidism classic presentation is a cat greater than 8 years of age presenting weight loss [5]. All six animals presented in this case series were greater than 9 years old and presented classic signs of feline hyperthyroidism as polyphagia, polyuria, polydipsia, agitation, tachycardia, vomiting and diarrhea. The diagnosis of hyperthyroidism was made in all six cats based on clinical signs, increased serum thyroxine, dosed by RIA, low TSH serum concentration, and scintigraphy findings as described by other researchers [19].

The thyroid scintigraphy demonstrated four of six cats with bilateral asymmetric nodular thyroid hyperplasia. Just one cat had unilateral disease, and another had multifocal areas of higher radionuclide uptake. The thyroid disease patterns described here is similar to what is seen in the literature with approximately 32.0% of hyperthyroid cats having unilateral disease, 63.0% bilateral disease and 4.0% multifocal disease [4].

Previous studies have demonstrated the association between fixed ^{131}I doses and iatrogenic hypothyroidism prevalence as high as 40,0% [9,12,13,14,16,20] and worsening of azotemia, which have been related to shorter lifespan [15]. A cohort study [16] tested a variable dosing method of radioiodine based on percentage dose uptake and thyroid gland size, through scintigraphy findings. In this study, post treatment persistent hyperthyroidism and iatrogenic hypothyroidism rates were no better than previous studies. In a retrospective study [14], the authors compared thyroid and renal function as well as survival time in cats treated with a fixed dose and an individualized dose based on a clinical score system and could not find significant difference between them.

Peterson and Rishniw [9] were able to successfully gather clinical and scintigraphy information in order to create a novel algorithm capable of calculate the lowest curative ^{131}I dose, with great success (>95.0%) while maintaining very low iatrogenic hypothyroidism (4.0%) and persistent hyperthyroidism rates (4.0%). A year later, another study [11] in Spain used the exact same protocol and reaffirmed the successfulness and repeatability of their algorithm. In the present case series report, the protocol preestablished by Peterson and Rishniw (2021) was once again successfully replicated. Qualitative and quantitative thyroid scintigraphy analysis allowed diagnosis confirmation and calculation of thyroid radionuclide percentage uptake as well as verification on the gland's volume. These findings, gathered with thyroxine concentration allowed for determination of individualized radioiodine dosing.

The composite ^{131}I dose score for the 6 cats described here ranged from 1.58 to 4.91mCi (median 2.65mCi) and was higher than the 1.87 and 2.15mCi median dose used in the two previous studies [9,11]. Animal 4 had multifocal disease and extremally high T_4 serum value and he was the reason why the median dose was higher. If we have excluded this animal, the median dose used would be 2.2mCi, similar to the dose used in the study conducted in Spain [11]. The total ^{131}I dose was divided in two moments in order to make adjustments due the

percentage of 48h ^{131}I uptake. We choose 48h than 24h ^{131}I uptake in order to allow more time for the thyroid tissue to concentrate the radioiodine. On first treatment day, 80,0% of the calculated dose was subcutaneously injected into the patient. Based on the obtained 48h ^{131}I uptake, we made dose adjustments in the second dose of the animals 2, 3 and 5. A follow up study [17] investigated possible pretreatment risk factors that could lead to development of hypothyroidism or persistent hyperthyroidism. In this study, cats with higher ^{131}I percentage uptake were more likely to develop iatrogenic hypothyroidism, so that was the reason why we reduced the dose of animal 2. On the other hand, in the same study [17], cats with lower ^{131}I percentage uptake were more likely to remaining persistently hyperthyroid. That was the reason we increased dose for the animals 3 and 5. Based on the Tc99m uptake bilateral patter, seen in animal 2, we reduced the iodine dose. Homogenous and bilateral distribution of Tc99m uptake was associate with higher risk of iatrogenic hypothyroidism after radioiodine therapy [17]. Animal 4 had the dose increased due the severity of his disease. The severity of the disease was associated with higher risk of persistent hyperthyroidism [17].

All patients were successfully treated and achieved the euthyroid status. Two animals developed azotemia (creatinine above 1.8mg/dL) (animals 2 and 4). Chronic kidney disease and hyperthyroidism are important comorbidities. Previous studies described that after radioiodine therapy, 15.0 to 19.0% of cats develop azotemia [9,21]. Also, all cats regain weight and recover muscle mass. Xifra et al (2022) described that successful treatment restores muscle mass in 85.0% of cats, as observed in this case series.

Scintigraphy images were conclusive for hyperthyroidism diagnosis and essential for treatment protocol. The algorithm for calculating individual ^{131}I doses was successfully reproduced in this case series report. Despite the differences in scintigraphy patters, severity of the disease and iodine uptake, euthyroidism was achieved in all cats twelve months after

radioiodine treatment using individualized protocol with some changes from the original protocol.

Declaration of interest.

The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

Acknowledges.

The authors would like to acknowledge GammaVet Veterinary Image Center, Rio de Janeiro, Brazil to provide the images.

REFERENCES

- 1 Broome M.R. 2006.** Thyroid scintigraphy in hyperthyroidism. *Clin Tech Small Anim Pract.* 21(1):10-6. DOI: 10.1053/j.ctsap.2005.12.002.
- 2 Chandler E.A., Gaskell C.J.J. & Gaskell R.M.C. 2007** Feline Medicine and Therapeutics. 3.ed. British Small Animal Veterinary Association. pp. 527-568.
- 3 Peterson M.E. & Ward C.R. 2007.** Etiopathologic findings of hyperthyroidism in cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 37(4):633–645. DOI: 10.1016/j.cvsm.2007.05.001.
- 4 Peterson M.E. & Broome M.R. 2015.** Thyroid scintigraphy findings in 2096 cats with hyperthyroidism. *Vet Radiol Ultrasound.* 56(1):84-95. DOI:10.1016/j.cvsm.2007.03.005.
- 5 Carney H.C., Ward, C.R., Bailey, S.J. et al. 2016.** 2016 AAFP Guidelines for the management of feline hyperthyroidism. *J Fel Med Sur.* 18:400-416. DOI: 10.1177/1098612X16643252.
- 6 Peterson M.E., et al. 2016.** Evaluation of quantitative thyroid scintigraphy for diagnosis and staging of disease severity in cats with hyperthyroidism: comparison of the percent thyroidal uptake of pertechnetate to the thyroid-to-salivary ratio and thyroid-to-background ratios. *Vet Radiol Ultrasound.* 57(4): 427-440. DOI: 10.1111/vru.12360.
- 7 Feeney D.A. & Anderson K.L. 2007.** Nuclear imaging and radiation therapy in canine and feline thyroid disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 37(4):799-821. DOI: 10.1016/j.cvsm.2007.03.005.

- 8 Gregory B.D. & Dana A.N. 2014.** Thyroid Scintigraphy in Veterinary Medicine. *Seminars in Nuclear Medicine*. 44(1):24-34. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2013.08.007>.
- 9 Peterson M.E. & Rishniw M. 2021.** A dosing algorithm for individualized radioiodine treatment of cats with hyperthyroidism. *J Vet Intern Med*. 35(5): 2140–2151. DOI: 10.1111/jvim.16228.
- 10 Okosieme, O.E., Taylor, P.N. & Dayan, C.M. 2020.** Should radioiodine now be first line treatment for Graves' disease? *Thyroid Research*. DOI: 10.1186/s13044-020-00077-8.
- 11 Xifra P., Serrano S.I. & Peterson M.E. 2022** Radioiodine treatment of hyperthyroidism in cats: results of 165 cats treated by an individualized dosing algorithm in Spain. *J Feline Med Surg*. 24(8):e258-e268. DOI: 10.1177/1098612X221104743.
- 12 Finch N.C., Stallwood J., Tasker S. & Hibbert A. 2019.** Thyroid and renal function in cats following low-dose radioiodine (111Mbc) therapy (3 mCi). *J Small Anim Pract*. 60:523–528. DOI: 10.1111/jsap.13057.
- 13 Fernandez Y., Puig J., Powell R. & Seth M. 2019.** Prevalence of iatrogenic hypothyroidism in hyperthyroid cats treated with radioiodine using an individualized scoring system. *J Feline Med Surg*. 21(12):1149-1156. DOI: 10.1177/1098612X18822396
- 14 Matos J., Lutz B., Grandt L.M., Meneses F., Schweizer-Gorgas D., Francey T. & Campos M. 2022.** Outcome of radioiodine therapy for feline hyperthyroidism: Fixed dose versus individualized dose based on a clinical scoring system. *Open Vet J*. 12(2):231-241. DOI: 10.5455/OVJ.2022.v12.i2.11.
- 15 Williams, T.L., Elliott, J. & Syme, H.M. 2010.** Association of Iatrogenic Hypothyroidism with Azotemia and Reduced Survival Time in Cats Treated for Hyperthyroidism. *J. Vet. Intern. Med*. 24(5), 1086–1092. doi: 10.1111/j.1939-1676.2010.0566.x.
- 16 Morré W.A., Panciera D.L., Daniel G.B., Monroe W.E. & Werre S. 2018.** Investigation of a novel variable dosing protocol for radioiodine treatment of feline hyperthyroidism. *J Vet Intern Med*. 32(6):1856-1863. DOI: 10.1111/jvim.15296.
- 17 Peterson M.E. & Rishniw M. 2022.** Predicting outcomes in hyperthyroid cats treated with radioiodine. *J Vet Intern Med*. 36 (1): 49-58. DOI: 10.1111/jvim.16319.
- 18 Broome M.R. 2006.** Thyroid scintigraphy in hyperthyroidism. *Clin Tech Small Anim Pract*. 21(1):10-16. DOI: 10.1053/j.ctsap.2005.12.002.
- 19 Peterson M.E. 2013.** More Than Just T₄: Diagnostic testing for hyperthyroidism in cats. *J Feline Med Surg*. 15:765-777. DOI: 10.1177/1098612X13500426.

20 Lucy J.M., Peterson M.E., Randolph J.F. et al. 2017. Efficacy of low-dose (2 millicurie) versus standard-dose (4 millicurie) radioiodine treatment for cats with mild-to-moderate hyperthyroidism. *J Vet Intern Med.* 31:326-334. DOI: 10.1111/jvim.14646.

21 Williams T.L., Peak K.J., Brodbelt, D., et al. 2010. Survival and the development of azotemia after treatment of hyperthyroid cats. *J Vet Intern Med.* 24:863-869. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2010.0550.x.

22. Xifra P., Serrano S.I., Peterson, M.E. 2022. Effect of radioiodine treatment on muscle mass in hyperthyroid cats. *J Vet Intern Med.* 36(6):1931-1941. DOI: 10.1111/jvim.16560.

ARTIGO 2 – ACHADOS DE CINTILOGRAFIA DE TIREOIDE EM FELINOS: 123 ESTUDOS UTILIZANDO OS COLIMADORES LEHR E PIN-HOLE

Feline thyroid scintigraphy findings: 123 studies using LEHR and Pin-hole collimators

Gustavo Carvalho Cobucci^{1,4}, Pilar Xifra Rubio², Matheus Daudt¹, Flávia Tavares³ and Antonio Carlos Cunha Lacrete Júnior⁴

¹GammaVet, Rio de Janeiro-RJ, Brasil; ²IodoCat, Madrid, Espanha; ³E+Vet, Rio de Janeiro-RJ, Brasil; ⁴Universidade Federal de Lavras, Lavras, Brasil

RESUMO

A cintilografia de tireoide fornece informações sobre morfologia e função da glândula a partir da captação de radioisótopos. A análise quantitativa da cintilografia de tireoide permite determinar o *status* funcional da glândula (hipertireoidismo, eutireoidismo ou hipotireoidismo), sendo que em gatos hipertireoideus, o exame fornece informações sobre localização, tamanho e atividade do tecido tireoidiano hiperfuncional, além de determinar a presença de tecido ectópico ou metastático. Em gatos hipotireoideus, permite a diferenciação entre disgenesia tireoidiana e defeitos hereditários de iodinação. O objetivo deste trabalho foi caracterizar 123 exames de cintilografia de tireoide em que foram utilizados dois colimadores diferentes (LEHR e Pin-hole) realizados em felinos referenciados a um centro de medicina nuclear veterinário no Brasil. Para a realização da cintilografia os animais receberam 3-5mCi de pertecnetato de Tecnécio ($^{99m}\text{TcO}_4$) pela via subcutânea. A avaliação qualitativa consistiu na determinação da porcentagem de captação de Tecnécio (%TcTU), das razões tireoide/glândula salivar (T/S), tireoide/*background* (T/B) e tireoide/coração (T/H) e do volume tireoidiano. A avaliação quantitativa foi realizada a partir da análise das imagens obtidas pelos colimadores LEHR e Pin-hole. Foram avaliados topografia, localização, morfologia, tamanho, número de áreas de tecido tireoidiano funcional e padrão de captação do radiofármaco. Foram analisados 21 estudos de animais eutireoideus, 90 estudos de animais hipertireoideus, sete de felinos hipotireoideus e 5 estudos de animais que haviam sido submetidos à radioiodoterapia, totalizando 123 estudos cintilográficos. A análise qualitativa dos exames dos felinos hipertireoideus revelou %TcTU média igual a 9,73%, T/S média de 4,1, razão T/B média de 20,28, razão T/H média de 5,9 e volume médio igual a 2,2cm³. Imagens do Pin-hole com padrão heterogêneo de captação de radiofármaco foram associadas à tireoides císticas. Tumores SHIM-RAD foram diagnosticados em três gatos hipertireoideus. Hipotireoidismo iatrogênico foi diagnosticado em três animais e quatro felinos apresentavam hipotireoidismo por disormoniogênese. As médias dos parâmetros %TcTU, T/S, T/B e T/H dos animais hipertireoideus não diferiram significativamente dos valores encontrados em animais com hipotireoidismo por disormoniogênese. As médias desses mesmos parâmetros de animais eutireoideus diferiram significativamente ($p < 0,05$) tanto dos valores dos estudos do grupo hipertireoideu quanto do grupo hipotireoidismo por disormoniogênese. A utilização do colimador Pin-hole foi importante para detalhar a morfologia da glândula tireoide e sugerir a presença de cistos tireoidianos. Os parâmetros cintilográficos analisados foram importantes para determinar o diagnóstico da doença tireoidiana nos felinos avaliados.

Palavras-chave: endocrinologia; doenças do gato; hipertireoidismo; medicina nuclear.

ABSTRACT

Thyroid scintigraphy provides information about the morphology and function of the gland based on the capture of radioisotopes. Quantitative analysis of thyroid scintigraphy allows determining the functional status of the gland (hyperthyroidism, euthyroidism or hypothyroidism), and in hyperthyroid cats, the scan provides information on the location, size and activity of hyperfunctional thyroid tissue, in addition to determining the presence of tissue ectopic or metastatic. In hypothyroid cats, it allows differentiation between thyroid dysgenesis and hereditary iodination defects. The objective of this work was to characterize 123 thyroid scintigraphy exams using two different collimators (LEHR and Pin-hole) performed on felines referred to a veterinary nuclear medicine center in Brazil. To perform the scintigraphy, the animals received 3-5mCi of Technetium pertechnetate ($^{99m}\text{TcO}_4$) subcutaneously. The qualitative assessment consisted of determining the percentage of Technetium uptake (%TcTU), the thyroid/salivary gland (T/S), thyroid/background (T/B) and thyroid/heart (T/H) ratios and the thyroid volume. Quantitative evaluation was carried out based on the analysis of images obtained by the LEHR and Pin-hole collimators. Topography, location, morphology, size, number of areas of functional thyroid tissue and pattern of radiopharmaceutical uptake were evaluated. We analyzed 21 studies of euthyroid animals, 90 studies of hyperthyroid animals, seven studies of hypothyroid felines and five studies of animals that had undergone radioiodine therapy, totaling 123 scintigraphic studies. The qualitative analysis of the exams of hyperthyroid felines revealed an average %TcTU equal to 9.73%, average T/S of 4.1, average T/B ratio of 20.28, average T/H ratio of 5.9 and average volume equal to 2.2cm³. Pin-hole images with heterogeneous pattern of radiopharmaceutical uptake have been associated with cystic thyroids. SHIM-RAD tumors were diagnosed in three hyperthyroid cats. Iatrogenic hypothyroidism was diagnosed in three animals and four felines had hypothyroidism due to dyshormonogenesis. The means of the parameters %TcTU, T/S, T/B and T/H of the hyperthyroid animals did not differ significantly from the values found in animals with hypothyroidism due to dyshormonogenesis. The means of these same parameters of euthyroid animals differed significantly ($p < 0.05$) from both the values from the studies of the hyperthyroid group and the hypothyroidism group due to dyshormonogenesis. The use of the Pin-hole collimator was important to detail thyroid morphology and suggest presence of thyroid cysts. The scintigraphy parameters analyzed were important to determine the diagnosis of thyroid disease in the felines evaluated.

Keywords: cat disease; endocrinology; hyperthyroidism; nuclear medicine.

INTRODUÇÃO

A cintilografia de tireoide é um procedimento da medicina nuclear que fornece informações sobre morfologia e função da glândula a partir da captação de radioisótopos (BROOME, 2006). É o exame de imagem de escolha para felinos hipertireoideus, uma vez que fornece informações sobre localização, tamanho e atividade do tecido tireoidiano hiperfuncional, além de determinar a presença de tecido ectópico ou metastático (PETERSON; BROOME, 2014). A análise quantitativa da cintilografia de tireoide permite determinar o *status* funcional da glândula (hipertireoidismo, eutireoidismo ou hipotireoidismo), sendo que em gatos hipotireoideus permite a diferenciação entre disgenesia tireoidiana e defeitos hereditários de iodinação (ABEND et al, 2023; DANIEL; BRAWNER, 2006; PETERSON et al, 2016; PETERSON et al, 2018). A cintilografia ainda pode diferenciar tumores tireoidianos benignos de malignos, localizar lesões metastáticas, identificar tecido tireoidiano remanescente após a tireoidectomia e determinar a origem tireoidiana de massas cervicais (DANIEL; BRAWNER, 2006; PETERSON; BROOME; RISHNIW, 2016). Além disso, a análise da cintilografia ainda permite a determinação de parâmetros como a porcentagem de captação do radiofármaco pelo tecido tireoidiano e o volume glandular. Esses parâmetros têm sido utilizados em protocolos de radioiodoterapia para o cálculo de doses individualizadas de Iodo-131 (I^{131}). Os protocolos individualizados de radioiodoterapia tem demonstrado excelentes resultados no tratamento de felinos hipertireoideus (PETERSON; RISHNIW, 2021; XIFRA; PETERSON; SERRANO, 2022; SANTOS; COBUCCI; COSTA; 2024).

Os radiofármacos mais utilizados na cintilografia de tireoide são o Iodo-123 (I^{123}), o Iodo-131 (I^{131}) e o pertecnetato de Tecnécio ($^{99m}TcO_4^-$), sendo o último o mais utilizado na medicina veterinária devido ao menor custo, maior disponibilidade e maior segurança ambiental e laboral (BROOME, 2006). Após a injeção no paciente, o radiofármaco se concentra no tecido tireoidiano. As partículas radioativas emitidas pelo radiofármaco são captadas pela gama câmera e o *software* de processamento gera a imagem cintilográfica do animal. O colimador Pin-hole também pode ser utilizado e permite a obtenção de imagens magnificadas e com muito mais detalhes da anatomia dos lobos e tecidos tireoidianos (BROOME, 2006; YONG; DANIEL; BAHR, 1997). O objetivo deste trabalho foi caracterizar 123 exames de cintilografia de tireoide em que foram utilizados dois colimadores diferentes (LEHR e Pin-hole) realizados em felinos referenciados a um centro de medicina nuclear veterinário no Brasil.

MATERIAL E MÉTODOS

Animais

O estudo foi realizado prospectivamente no período de agosto de 2022 a dezembro de 2023. Foram analisadas e caracterizadas todas as cintilografias de felinos realizadas em um centro particular de diagnóstico por imagem e medicina nuclear veterinário localizado na cidade do Rio de Janeiro-RJ, Brasil. Nesse período, foram realizados 123 estudos em felinos referenciados para a realização da cintilografia de tireoide. Todos os felinos eram de propriedade de clientes. Antes da realização da cintilografia, foram registradas as informações de identificação dos animais (espécie, raça, sexo e idade). No caso de animais que estavam recebendo metimazol, para o tratamento do hipertireoidismo, ou levotiroxina, reposição hormonal para o hipotireoidismo, esses fármacos eram descontinuados por, pelo menos, uma semana antes da realização da cintilografia. Todos os animais foram avaliados clinicamente pelo mesmo pesquisador (G.C.C), sendo que as informações sobre exame físico [score de condição corporal (ECC), índice de massa muscular (IMM), frequência e ausculta cardíaca e palpação de tireoide] e exames laboratoriais (T₄ total, TSH e creatinina), quando disponíveis, eram registradas no prontuário médico do paciente.

Protocolo de aquisição das imagens de cintilografia

Para a realização da cintilografia de tireoide, os animais receberam 3-5mCi (111-185 MBq) de pertecnetato de Tecnécio (^{99m}TcO₄) pela via subcutânea (PAGE et al, 2006). A aplicação foi realizada sobre os processos espinhosos das vértebras lombossacrais para evitar interferência do radiofármaco com a interpretação das imagens (PETERSON; BROOME, 2014). Imediatamente antes e após a injeção do radiofármaco no paciente, eram realizadas duas imagens, uma cintilografia da seringa pré-aplicação e outra pós-aplicação, ajustadas para o tempo de 60 segundos. Essas imagens foram utilizadas para a determinação da porcentagem de captação de Tecnécio pelo tecido glandular (%TcTU). Após o período de 60 minutos da aplicação do radiofármaco, os animais eram posicionados diretamente sobre a gama câmera equipada com os colimadores LEHR (*Low Energy High Resolution*) ou Pin-hole. Os animais eram contidos manualmente e posicionados em decúbito ventral, com o pescoço o mais próximo possível do colimador, e em decúbito lateral direito. Cada estudo era composto por quatro imagens estáticas, sendo três imagens realizadas com o colimador LEHR e uma com o

colimador Pin-hole. As três primeiras imagens eram realizadas com o colimador LEHR, sendo a primeira com o paciente em decúbito ventral (determinada pelo tempo de 60 segundos), a segunda também em decúbito ventral (determinada pelo número máximo de 350.000 contagens) e a terceira em decúbito lateral direito (determinada pelo tempo de 30 segundos). A quarta imagem era realizada com o colimador Pin-hole e o paciente posicionado em decúbito ventral (determinada pelo tempo de 60 segundos). As imagens foram adquiridas pelo equipamento de imagem nuclear multifuncional de cabeça única (GE Millennium MPR Gamma Camera, GE Medical Systems®) utilizando a matriz $256 \times 256 \times 16$. A análise das imagens foi realizada utilizando *softwares* de processamento de imagens DICOM (Genie Xelerius®, GE Medical Systems e Horos®). Todos os exames seguiram a norma 6.12 da Comissão Nacional de Energia Nuclear que descreve os requisitos de segurança e proteção radiológica para serviços de medicina nuclear veterinária (CNEN NN 6.12). Todas as imagens foram adquiridas e analisadas pelo mesmo pesquisador (G.C.C) para evitar interferência interpessoal nas análises.

Avaliação da cintilografia de tireoide

Em todos os estudos realizados, as imagens adquiridas foram avaliadas de forma quantitativa e qualitativa. A avaliação qualitativa consistiu na determinação da porcentagem de captação de Tecnécio (%TcTU) e das razões tireoide/glândula salivar (T/S), tireoide/*background* (T/B) e tireoide/coração (T/H). O cálculo de %TcTU foi realizado utilizando as imagens das seguintes cintilografias: imagem da seringa contendo o radiofármaco antes da aplicação (pré-seringa, 60 segundos), imagem da seringa contendo o restante do radiofármaco após a aplicação (pós-seringa, 60 segundos) e imagens do animal em decúbitos ventral (60 segundos) e lateral (30 segundos) conforme protocolo descrito por Peterson et al (2016) e Peterson e Rishniw (2021). O intervalo de referência normal da %TcTU para a espécie felina considerado nesse estudo foi de 0,05-0,80% (PETERSON et al, 2016). Para a determinação das razões T/S, T/B e T/H foi utilizado a imagem do paciente em decúbito ventral (350.000 contagens) a qual foi utilizada para traçar regiões de interesse (ROIs) sobre: o(s) lobo(s) tireoidiano(s), a(s) glândula(s) salivar(es) zigomáticas/molares ipsilaterais ao lobo tireoidiano, a região axilar lateral à tireoide, e sobre a região central do coração. A razão T/S foi calculada dividindo-se a densidade média de contagem do ROI desenhado sobre o(s) lobo(s) tireoidiano(s) ou sobre o tecido tireoidiano ectópico pela densidade média de contagem do ROI desenhado sobre a glândula salivar ipsilateral. Da mesma forma, as razões T/B e T/H foram calculadas dividindo-se a densidade média de contagem do ROI desenhado sobre o tecido tireoidiano pela densidade

média de contagem do ROI desenhado sobre a região axilar e o coração, respectivamente (PETERSON; BROOME, 2014; PETERSON et al, 2016). Os intervalos de referência normais para a espécie felina considerados nesse estudo foram T/S (0,5-1,5), T/B (1,5-5,5) e T/H (0,5-1,5) (PETERSON et al, 2016). O volume do tecido tireoidiano foi calculado a partir do protocolo proposto por Peterson e Rishniw (2021) sendo que o volume tireoidiano total foi determinado pela soma dos volumes estimados de cada tecido hipercaptante em animais com doença bilateral ou multifocal. Para isso, foram determinados os tamanhos em centímetros do maior eixo e do menor eixo do(s) tecido(s) hipercaptante(s). Os valores foram inseridos na equação para esferóide $V = 4/3 \pi a^2 c$, sendo “a” o valor do eixo menor e “c” igual ao valor do eixo maior.

A avaliação quantitativa foi realizada a partir da análise das imagens obtidas pelos colimadores LEHR e Pin-hole. Foram avaliados topografia, localização, morfologia, tamanho, número de áreas de tecido tireoidiano funcional e padrão de captação do radiofármaco. Para a avaliação da topografia e localização do tecido tireoidiano, foi traçada uma linha imaginária entre os dois ombros do animal na cintilografia ventral (HARVEY, 2009). O tecido tireoidiano acima dessa linha foi localizado na região (1) ventrocervical de pescoço; o tecido tireoidiano que tocava essa linha foi localizado na região (2) entrada de tórax; e o tecido tireoidiano abaixo dessa linha foi localizado em região (3) intratorácica mediastinal. Nos casos em que o tecido tireoidiano estava presente desde a região cervical até a cavidade torácica, o tecido foi localizado em regiões ventrocervical, entrada de tórax e intratorácica. A presença de tecido tireoidiano ectópico foi definida como a presença de tecido captante de radiofármaco em região de linha média ventral que poderia ser desde a base da língua até o coração (PETERSON et al, 2016).

Em relação ao número de áreas de tecido tireoidiano funcional e padrão da doença tireoidiana, os animais foram classificados em quatro padrões: (1) doença unilateral; (2) bilateral assimétrica (acometimento dos dois lobos tireoidianos de forma desigual em relação à T/S e ao volume); (3) bilateral simétrica (acometimento dos dois lobos tireoidianos de forma semelhante em relação à T/S e ao volume); ou (4) doença multifocal (mais de três áreas de captação de radiofármaco). Pacientes que apresentavam padrão de doença multifocal ainda foram subclassificados em pacientes SHIM-RAD (acrônimo do inglês *Severe, Huge, Intrathoracic, Multinodular, Resistant to Antithyroid Drugs*) caso apresentassem os seguintes critérios: (1) presença de hipertireoidismo severo, sendo a concentração sérica de T₄ acima de 23,0µg/dL; (2) tumor com grandes dimensões; (3) presença de tecido tireoidiano tumoral intratorácico; (4) doença multifocal, sendo mais de três nódulos distintos; (5) resposta clínica

refratária ao tratamento com fármacos antitireoidianos (PETERSON; BROOME; RISHNIW, 2016). Conforme proposto por esses autores, tumores SHIM-RAD são altamente sugestivos de carcinoma de tireoide. Nesses casos, eram avaliadas as informações obtidas sobre as manifestações clínicas do paciente, os valores das dosagens hormonais (T_4 e TSH), o histórico de medicamentos utilizados, a resposta ao tratamento medicamentoso prévio e volume glandular.

A morfologia e o padrão de captação do tecido tireoidiano também foram avaliados a partir das imagens realizadas utilizando o colimador Pin-hole. Em relação à morfologia, os lobos tireoidianos foram classificados em (1) hiperplasia uninodular (tecido tireoidiano aumentado de volume, com aspecto nodular, sendo observado apenas um nódulo tireoidiano hiperfuncional) ou (2) hiperplasia multinodular (tecido tireoidiano aumentado de volume, com aspecto nodular e presença de dois ou mais nódulos distinguíveis no mesmo lobo tireoidiano). Em relação ao padrão de captação do radiofármaco pelo tecido glandular, as imagens foram classificadas em (1) padrão homogêneo de captação (presença tecido hipercaptante distribuído de forma regular dentro do tecido) e (2) padrão heterogêneo de captação (presença de áreas hipercaptantes quentes e hipocaptantes frias distribuídas de forma irregular dentro do tecido). Nos casos em que a imagem demonstrasse o padrão heterogêneo de captação de Tecnécio, o animal era encaminhado para a realização de ultrassonografia cervical visando determinar a presença de cistos tireoidianos (protocolo ultrassonográfico descrito adiante).

Pacientes que apresentavam manifestações clínicas de hipertireoidismo (principalmente, perda de peso, polifagia, poliúria, polidipsia, atrofia muscular e taquicardia), tireoide nodular palpável ou alterações de exames hormonais (aumento da concentração sérica de T_4 e supressão de TSH) e achados cintilográficos compatíveis com hiperfunção glandular (tecido tireoidiano nodular e hiperplásico e aumentos de %TcTU, T/S, T/B e T/H) foram classificados como animais hipertireoideus. Pacientes que apresentavam redução da concentração sérica de T_4 e aumento de TSH, associado à redução dos valores de %TcTU, T/S, T/B e T/H nas imagens cintilográficas, foram diagnosticados com hipotireoidismo por atrofia/destruição do tecido glandular. Ainda, pacientes que apresentavam redução da concentração sérica de T_4 e aumento de TSH, associado a imagens cintilográficas compatíveis com hiperplasia tireoidiana bilateral sem aspecto nodular e ainda aumento dos valores de %TcTU, T/S, T/B e T/H foram diagnosticados com hipotireoidismo por disormoniogênese (PETERSON, et al 2018). Pacientes que não apresentavam manifestações clínicas de hipertireoidismo, não apresentavam nódulos palpáveis em topografia de tireoide, apresentavam valores de %TcTU, T/S, T/B e T/H dentro

dos intervalos de referências e avaliação quantitativa das imagens cintilográficas dentro da normalidade foram classificados como eutireoideus.

Imagens cintilográficas de reavaliação (seis meses ou 12 meses) de animais que foram submetidos à radioiodoterapia também foram incluídas no estudo e submetidas às mesmas análises descritas anteriormente. Pacientes que apresentavam análise qualitativa e quantitativa da cintilografia compatível com hipertireoidismo e valor de T₄ acima do intervalo de referência de normalidade foram classificados como hipertireoideus. Pacientes que apresentavam análise qualitativa e quantitativa da cintilografia compatíveis com hipertireoidismo, valores de T₄ e TSH dentro dos intervalos de referências de normalidade e ausência de manifestações clínicas compatíveis com hipertireoidismo foram classificados como animais eutireoideus que apresentavam nódulos quentes (*hot spots*) tireoidianos. Pacientes que apresentavam análise qualitativa e quantitativa da cintilografia compatível com hipotireoidismo, valor de T₄ abaixo do intervalo de referência de normalidade e valor de TSH acima do intervalo de referência foram classificados como hipotireoideus.

Protocolo de aquisição e avaliação das imagens de ultrassonografia de tireoide

Para aquisição das imagens ultrassonográficas da tireoide, o animal foi contido manualmente e posicionado em decúbito dorsal com o pescoço estendido. A região ventrocervical do pescoço foi tricotomizada e o gel condutor de ultrassom aplicado no local. As imagens foram realizadas utilizando-se aparelho de ultrassonografia Logiq P7 (GE HealthCare®), com transdutor linear de frequência 9-12megahertz e modo B de aquisição. O transdutor foi colocado no sulco jugular imediatamente caudal à laringe, e o plano de imagem foi orientado ao longo do longo eixo do pescoço em um ângulo para permitir a visualização da artéria carótida comum. A partir dela, a glândula tireoide foi identificada no eixo longo realizando-se movimentos de varredura. A seguir, fazia-se rotação de 90° para obtenção do eixo transversal. Os lobos tireoidianos eram examinados até a obtenção da melhor imagem possível que foi registrada para a posterior medida. Foram realizadas três medidas lineares de cada lobo tireoidiano (comprimento, largura e altura). As glândulas tireoides também foram avaliadas subjetivamente quanto à ecogenicidade, marginação e características parenquimatosas (presença de cistos ou nódulos). O exame ultrassonográfico foi realizado em todos os gatos hipertireoideus em que a imagem cintilográfica obtida com o colimador Pin-hole evidenciava padrão heterogêneo de captação de radiofármaco e sugeria a presença de cistos tireoidianos.

Análise estatística

Os parâmetros da cintilografia foram submetidos à Análise de Variância (ANOVA) para comparação entre os diagnósticos (hipertireoidismo, eutireoidismo e hipotireoidismo) e entre alterações encontradas em estudos cintilográficos de gatos hipertireoideus que utilizaram o colimador Pin-hole (uninodular, multinodular, cístico e SHIM-RAD). Em seguida, os dados foram submetidos ao teste de Kruskal-Wallis. Todas as análises foram realizadas utilizando-se software SigmaPlot 12.0 (Systat Software Inc., San Jose, USA) ao nível de 5% de significância.

RESULTADOS

De acordo com o conhecimento dos autores, esse é o primeiro trabalho a descrever os achados de cintilografia de tireoide de felinos no Brasil e o primeiro na América Latina a descrever as imagens de cintilografias utilizando o colimador Pin-hole. Foram analisados 123 estudos realizados em felinos referenciados a um centro de diagnóstico por imagem e de medicina veterinária nuclear no período de agosto de 2022 a dezembro de 2023. Dos 123 estudos avaliados, 73 apresentavam imagens utilizando o colimador Pin-hole.

Animais

A idade média dos animais do estudo foi igual a 11,7 anos, sendo o animal mais jovem com 6 meses e o mais velho com 18 anos de idade. Seis animais (6/123 - 4,9%) apresentavam idade inferior a 5 anos; trinta animais (30/123 - 24,4%) apresentavam idade entre 5-10 anos; setenta e um animais (71/123 - 57,7%) com idade entre 10-15 anos; e dezesseis animais (16/123 - 13,0%) apresentavam idade entre 15-20 anos. Sessenta e três animais (63/123 - 51,2%) eram fêmeas e 60 (60/123 - 48,8%) eram machos. Em relação à raça, cento e onze animais eram sem raça definida (SRD) (111/123 - 89,4%), seis animais (6/123 - 4,9%) eram da raça Siamês, quatro animais eram da raça Maine Coon (4/123 - 3,3%), um animal da raça Chartreux (1/123 - 0,8%) e outro da raça Sphinx (1/123 - 0,8%).

Achados de cintilografia de animais eutireoideus

O estudo cintilográfico de 21 dos 123 animais avaliados indicou função tireoidiana normal (21/123 - 17,1%). Nas imagens obtidas com o colimador LEHR, os lobos tireoidianos dos animais diagnosticados eutireoideus apresentaram topografia em região cervical ventral, tamanho e simetria normais, captação de radiofármaco semelhante às glândulas salivares e morfologia alongada sem nodulações. Nas imagens obtidas com o colimador Pin-hole os lobos tireoidianos apresentaram distribuição homogênea do radiofármaco, formato alongado, posicionamento simétrico ou discretamente assimétrico, ausência de nodulações ou áreas hiper ou hipocaptantes, tamanho e volume normais (Figura 1). Nesses estudos, observou-se que a porcentagem média de captação de Tecnécio (%TcTU) pelo tecido glandular foi igual a 0,6% (referência 0,05-0,8%), a razão T/S média foi igual a 0,98 (referência 0,5-1,5), a razão T/B média dos estudos foi igual a 3,5 (referência 1,5-5,5), a razão T/H média foi igual a 1,2 (referência 0,5-1,5).

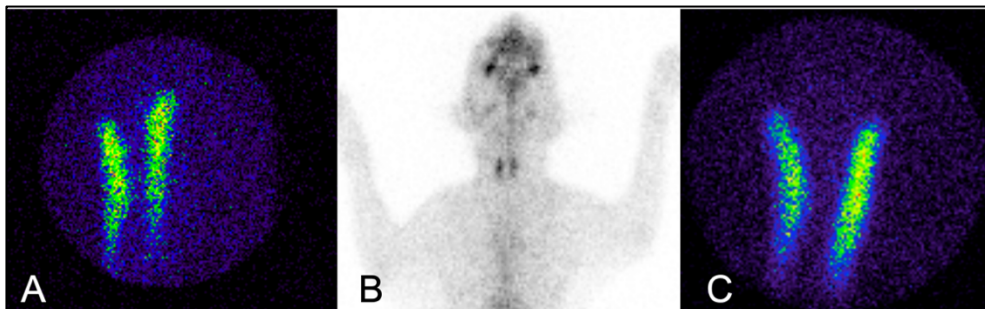


Figura 1 - Imagens de cintilografia de animais diagnosticados como eutireoideus. A e C imagens utilizado o colimador Pin-hole evidenciando os dois lobos tireoidianos com volume e captação de radiofármaco normais. B. Imagem de cintilografia utilizando o colimador LEHR de felino eutireoideu demonstrando os lobos tireoidianos com volume e captação de radiofármaco normais.

Achados de cintilografia de animais hipertireoideus

Dos 123 estudos cintilográficos analisados, 90 estudos (90/123 - 73,1%) eram de animais diagnosticados com hipertireoidismo. A análise quantitativa desses estudos demonstrou que 41 animais apresentavam o padrão de distribuição da doença tireoidiana classificado como bilateral assimétrico (os dois lobos tireoidianos apresentavam-se nodulares e hipercaptantes de radiofármaco, mas com volume e razão T/S diferentes) (41/90 - 45,5%). Vinte e cinco animais apresentavam a doença acometendo apenas um lobo tireoidiano e foram

classificados como apresentando padrão unilateral da doença tireoidiana (25/90 - 27,8%). Sete animais apresentaram o padrão bilateral simétrico (os dois lobos tireoidianos com aspectos nodulares, hipercaptantes e com volume e razão T/S semelhantes) (7/90 - 7,8%). Cinco animais apresentavam o padrão multifocal (três ou mais regiões hipercaptantes de radiofármaco) (5/90 - 5,6%), sendo que três desses animais foram classificados como SHIM-RAD (3/90 - 3,3%). Sete animais apresentaram doença tireoidiana unilateral e, também, um foco de tecido tireoidiano ectópico hiperfuncional (7/90 - 7,8%). Em cinco animais, o tecido tireoidiano visível e hiperfuncional era tecido tireoidiano ectópico (5/90 - 5,6%) (Tabela 1) (Figura 2).

Tabela 1 - Classificação de acordo com o padrão da captação de radiofármaco pelo tecido tireoidiano hiperfuncional em 90 gatos hipertireoideus.

Classificação da doença tireoidiana	Número de animais	%
Bilateral Assimétrica	41	45,5
Bilateral Simétrica	7	7,8
Unilateral	25	27,8
Unilateral + Tecido Ectópico	7	7,8
Multifocal (SHIM-RAD)	5 (3)	5,6 (3,3)
Tecido Ectópico Único	5	5,6

% - porcentagem.

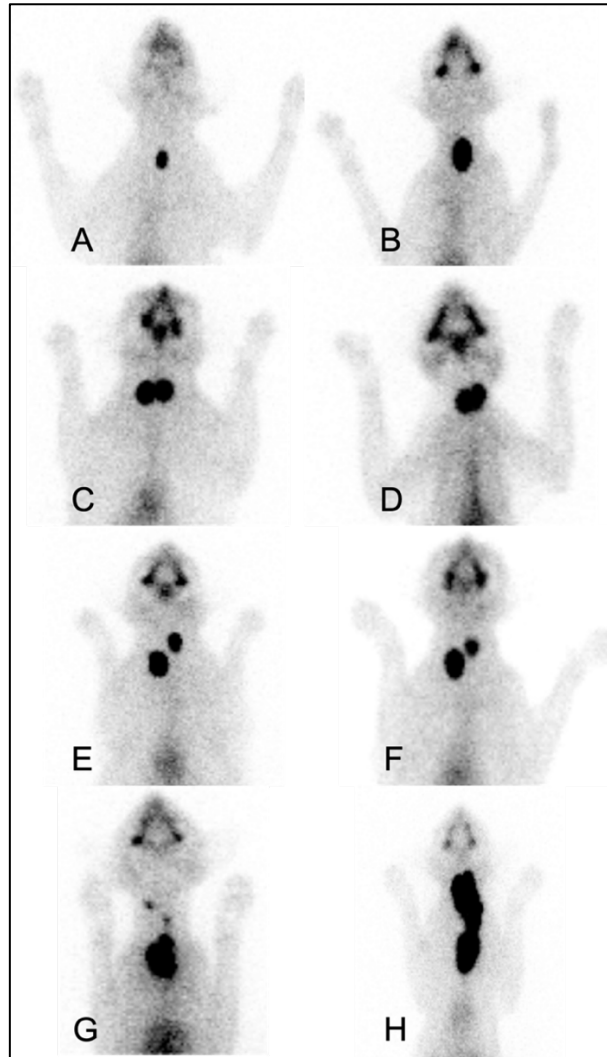


Figura 2 - Cintilografias de tireoide com colimador LEHR ilustrando os quatro principais padrões de captação de radiofármaco em gatos hipertireoideus observados no estudo. A e B. Doença tireoidiana unilateral. C e D. Padrão bilateral simétrico. E e F. Padrão bilateral assimétrico. G. Doença multifocal. H. Tumor caracterizado como SHIM-RAD.

Foram observadas 158 áreas hipercaptantes de Tc99m nas 90 cintilografias de gatos hipertireoideus avaliadas. Trinta e sete animais apresentaram 49 áreas de tecido tireoidiano hipercaptantes localizadas apenas em região ventrocervical de pescoço (49/158 - 31,0%). Sessenta e oito felinos hipertireoideus apresentaram 93 áreas de hiper captação de Tc99m localizadas em região de entrada de tórax (93/158 - 58,8%). Em localização intratorácica, foram descritas 16 áreas de tecido tireoidiano (16/158 - 10,2%) (Tabela 2).

Tabela 2 - Localização das 158 áreas de tecido tireoidiano hipercaptante de radiofármaco observada nas cintilografias de 90 gatos hipertireoideus.

Topografia do tecido captante de radiofármaco	Número de áreas	%
Ventrocervical de pescoço	49	31,0
Entrada de tórax	93	58,8
Intratorácico	16	10,2

% - porcentagem.

Tecido tireoidiano ectópico foi observado em 18 animais (18/90 - 20,0%). Foi considerado tecido ectópico, qualquer tecido tireoidiano captante de radiofármaco localizado em linha média ventral que poderia ser desde a base da língua até o coração (Figura 3). Dezesesseis dos 18 animais apresentavam tecido tireoidiano ectópico localizado em linha média torácica. Dois animais apresentaram tecido tireoidiano localizado em região sublingual, sendo que esses animais foram classificados com apresentando tumor SHIM-RAD (Figura 2 - H). Animais que apresentavam padrão multifocal da doença tireoidiana também foram enquadrados como apresentando tecido tireoidiano ectópico. Entretanto, nesses casos, apenas com a cintilografia e sem a histopatologia, foi impossível determinar se o tecido hipercaptante de radiofármaco era realmente tecido tireoidiano ectópico ou tratava-se de tecido tireoidiano neoplásico com invasão de estruturas adjacentes.

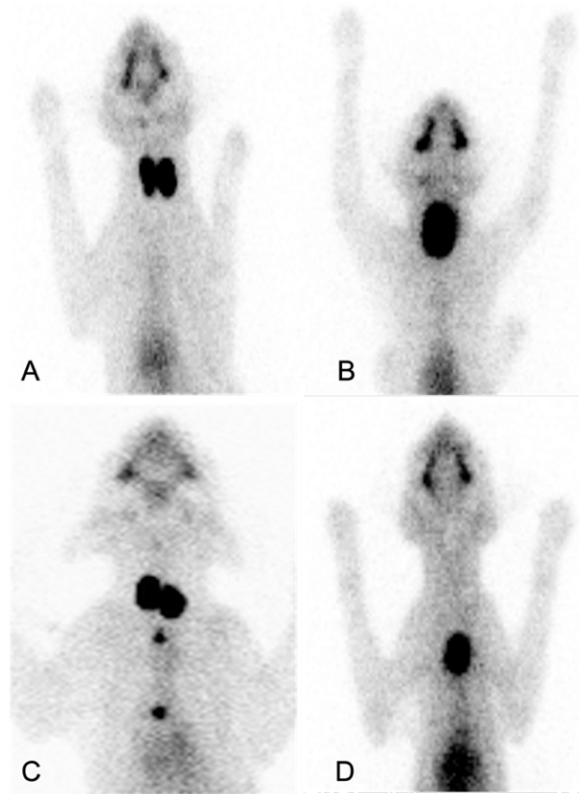


Figura 3 - Cintilografias de tireoide com colimador LEHR ilustrando as diferentes localizações de tecidos tireoidianos hiperfuncionais encontradas no estudo. A. Hiperplasia tireoidiana nodular bilateral assimétrica localizada em região ventrocervical de pescoço. B. Hiperplasia tireoidiana unilateral nodular localizada em topografia de entrada de tórax. C. Hiperplasia tireoidiana nodular bilateral simétrica em topografia de entrada de tórax e ainda dois focos de tecidos tireoidianos ectópicos, sendo um localizado em entrada de tórax e outro em região de mediastino cranial. D. Tecido tireoidiano ectópico hiperfuncional em localização intratorácica.

A análise qualitativa dos exames revelou %TcTU média dos tecidos tireoidianos hipercaptantes nas cintilografias de gatos hipertireoideus igual a 9,73%, sendo a menor porcentagem igual a 0,6% e a maior igual a 40,38% (IR: 0,05-0,80%). Todos os animais diagnosticados com hipertireoidismo apresentaram %TcTU acima do intervalo normal de referência, menos um animal que apresentou %TcTU igual a 0,6%. Nos 90 estudos avaliados, a razão T/S foi determinada em 141 focos de tecido tireoidiano captante de radiofármaco, sendo o valor médio igual a 4,1 (IR: 0,5-1,5) (menor 0,5 e maior 15,1). Apenas 19 focos de tecido

tireoidiano apresentavam T/S dentro do intervalo de referência (19/141 - 13,5%). Todos os demais tecidos tireoidianos apresentavam T/S acima de 1,5.

A razão T/B foi avaliada nos 90 estudos e o valor médio foi igual a 20,28 (IR: 1,5-5,5) (menor 3,3 e maior 64,5). Em nove estudos (9/90 - 10,0%), a razão T/B estava abaixo de 5,5 e, em todos os demais (81/90 - 90,0%), a razão T/B estava acima do intervalo normal de referência. A razão T/H também foi avaliada nos 90 estudos cintilográficos e o valor médio encontrado foi igual a 5,9 (IR: 0,5-1,5) (menor 1,1 e maior 15,1). Apenas cinco estudos apresentaram a razão T/H dentro do intervalo de referência (5/90 - 5,6%).

O volume dos tecidos tireoidianos hipercaptantes também foi estimado em cada um dos 90 estudos. Para isso, foram determinados os tamanhos em centímetros do maior eixo e do menor eixo do(s) tecido(s) hipercaptante(s). Os valores foram inseridos na equação para esferóide $V = 4/3 \pi a^2 c$, sendo “a” o valor do eixo menor e “c” igual ao valor do eixo maior. O valor obtido para cada tecido foi somado para se determinar o volume final do tecido tireoidiano de cada paciente. O valor médio do volume de todos os estudos foi igual a 2,2cm³, sendo o paciente com menor volume tireoidiano igual a 0,5cm³ e maior 21,6cm³ (IR: 0,2-1,0 cm³).

Em um dos estudos avaliados, as imagens de cintilografia ventral e lateral de um felino hipertireoideu demonstraram extensa área de hipercaptação difusa do radionuclídeo dentro da cavidade torácica, além de perda de definição da silhueta cardíaca. Esses achados de imagem foram sugestivos de efusão pleural, conforme descrito por Broome (1993). Posteriormente, o animal foi submetido ao exame de ultrassonografia torácica o qual confirmou a presença da efusão pleural que foi drenada por toracocentese (Figura 4).

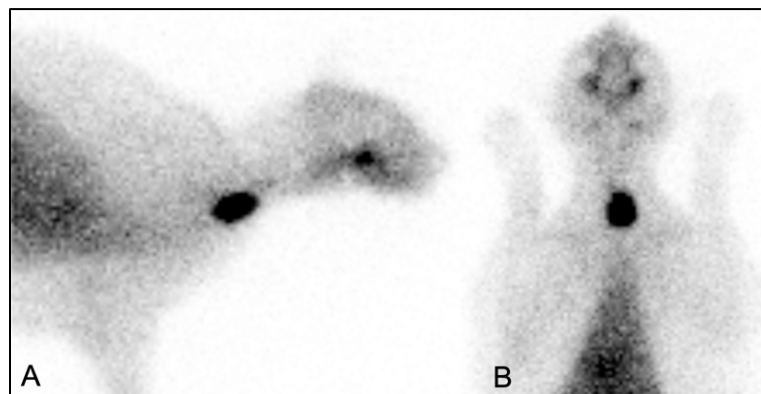


Figura 4 - Cintilografia planar utilizando colimador LEHR de um felino hipertireoideu. A. Imagem em posicionamento lateral direito. B. Posicionamento ventral. Note em ambas as imagens, a perda de definição da silhueta cardíaca e a extensa área de hipercaptação difusa do radionuclídeo dentro da cavidade torácica. Essa imagem sugere efusão pleural.

Imagens utilizando o colimador Pin-hole foram realizadas em 58 dos 90 estudos cintilográficos de gatos hipertireoideus avaliados (58/90 - 64,4%). Em 25 dos 58 estudos (25/58 - 43,1%), o tecido tireoidiano hipercaptante de radiofármaco apresentava aspecto multinodular com dois ou mais nódulos observados na imagem (Figura 5). Em 23 estudos (23/58 - 39,6%) a imagem demonstrou tecido tireoidiano com aspecto nodular único (Figura 6). Por sua vez, o estudo de oito animais evidenciou tecido tireoidiano com padrão heterogêneo de captação de radiofármaco (8/58 - 13,8%) (Figura 7). O padrão heterogêneo foi sugestivo de presença de cistos em parênquima tireoidiano. Esses animais foram, então, submetidos ao exame ultrassonográfico de região de pescoço e, em todos os casos, foi observada imagem ultrassonográfica compatível com cisto tireoidiano (Figura 8).

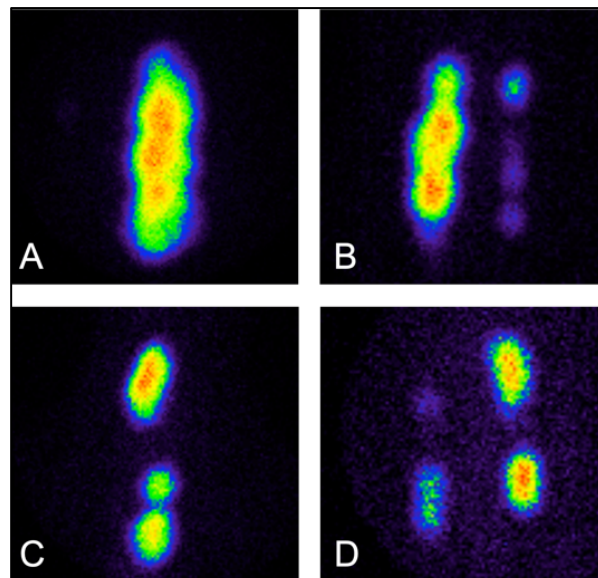


Figura 5 - Imagens de cintilografia de tireoide de gatos hipertireoideus utilizando o colimador Pin-hole ilustrando o aspecto multinodular em tecido tireoidiano. Notar em todas as imagens (A-D) a presença de dois ou mais nódulos hipercaptantes de radiofármaco em parênquima tireoidiano.

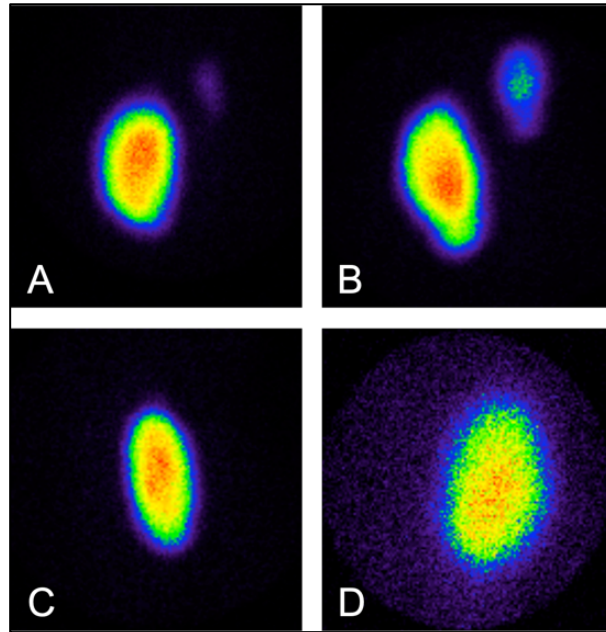


Figura 6 - Imagens de cintilografia de tireoide de gatos hipertireoideus utilizando o colimador Pin-hole ilustrando o aspecto nodular único em tecido tireoidiano. Notar em todas as imagens (A-D) a presença de um nódulo hipercaptante de radiofármaco nos lobos tireoidianos.

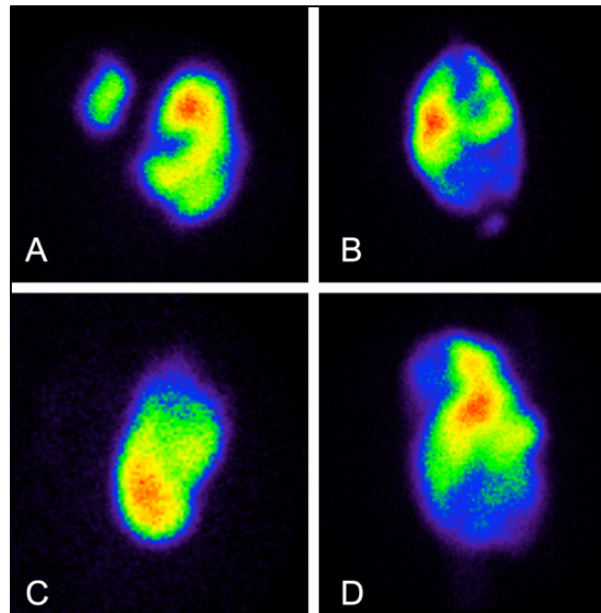


Figura 7 - Imagens de cintilografia de tireoide de gatos hipertireoideus utilizando o colimador Pin-hole ilustrando o aspecto heterogêneo de captação de radiofármaco do tecido tireoidiano. Notar em todas as imagens (A-D) a presença de áreas mais captantes (vermelho) e áreas menos captantes (azul) presentes no parênquima glandular.

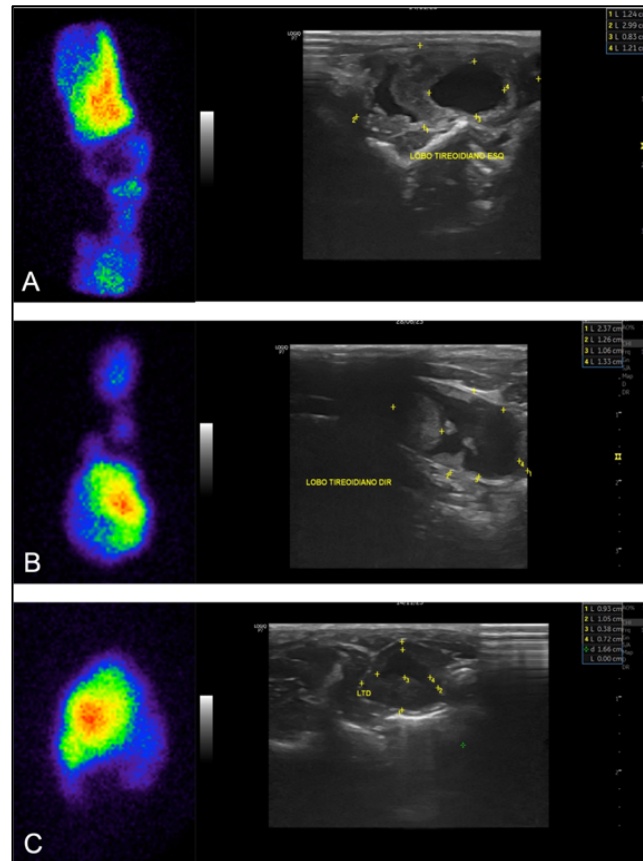


Figura 8 - Imagens de cintilografia e ultrassonografia da tireoide de gatos hipertireoideus. Notar em todas as imagens (A-C) a presença do padrão heterogêneo de captação de radiofármaco (imagens à esquerda) e a presença de líquido entremeado ao parênquima tireoidiano (imagens à direita). A. Imagem ultrassonográfica em modo B do lobo tireoidiano esquerdo no seu eixo longo, de um gato com hipertireoidismo apresentando em seu parênquima áreas bem definidas de coleção de conteúdo fluido. B. Imagem ultrassonográfica em modo B do lobo tireoidiano esquerdo no seu eixo longo, de um gato com hipertireoidismo apresentando em seu parênquima áreas bem definidas de coleção de conteúdo fluido (anecogênico). C. Imagem ultrassonográfica em modo B do lobo tireoidiano esquerdo no seu corte transversal, de um gato com hipertireoidismo apresentando em seu parênquima área bem definida de coleção de conteúdo fluido (anecogênico).

As médias dos parâmetros %TcTU, T/S, T/B e T/H encontradas nos estudos de gatos hipertireoideus em que havia sido utilizado o colimador Pin-hole foram comparadas estatisticamente utilizando o teste de Kruskal-Wallis. As comparações foram feitas entre quatro grupos: (1) estudos de animais que apresentavam lobo(s) tireoidiano(s) com aspecto nodular único (uninodular), (2) estudos de animais que apresentavam dois ou mais nódulos no mesmo lobo(s) tireoidiano(s) (multinodular), (3) estudos de animais que apresentavam tireoide cística, (4) estudo de animais classificados como SHIM-RAD. Os parâmetros dos grupos 1 e 2 não apresentaram diferença significativa entre si. Da mesma forma, os parâmetros dos 3 e 4 também não diferiram estatisticamente quando comparados entre si. Entretanto, houve diferença significativa ($p < 0,05$) entre os parâmetros %TcTU, T/S e T/B do grupo 1 com os parâmetros dos grupos 3 e 4. Da mesma forma, houve diferença significativa ($p < 0,05$) entre os parâmetros %TcTU, T/S e T/B do grupo 2 com os parâmetros dos grupos 3 e 4 (Tabela 3).

Tabela 3. Comparação entre as médias de %TcTU, T/S, T/B e T/H encontradas nos estudos cintilográficos utilizando o colimador Pin-Hole de felinos hipertireoideus que apresentaram os padrões de captação de radiofármaco uninodular, multinodular, cístico e SHIM-RAD.

PARÂMETRO	UNINODULAR			MULTINODULAR			CÍSTICO			SHIM-RAD		
	N	Média	CV (%)	N	Média	CV (%)	N	Média	CV (%)	N	Média	CV (%)
%TcTU	24	6,86b	110,2	25	7,92b	71,8	7	18,79a	55,9	3	27,89a	61,3
T/S	24	4,42b	81,6	25	4,75b	51,3	7	8,44a	33,0	3	6,10a	66,0
T/B	24	17,11b	74,6	25	18,22b	53,9	7	32,63a	53,1	3	26,77a	65,6
T/H	24	5,08a	71,4	25	5,34a	58,2	7	9,02a	43,8	3	7,03a	50,4

Médias seguidas de letras distintas entre colunas diferem estatisticamente pelo teste de Kruskal-Wallis ($p < 0,05$).

N - número de estudos; CV - Coeficiente de Variação; % - porcentagem; %TcTU - porcentagem de captação de Tecnécio; T/S - razão tireoide/glândula salivar; T/B - razão tireoide/background; T/H - razão tireoide/coração.

Achados de cintilografia de animais hipotireoideus

O hipotireoidismo foi o diagnóstico final em sete dos 123 estudos avaliados (7/123 - 5,7%). Dos sete animais que apresentaram concentração sérica de T₄ total abaixo do intervalo de referência e achados de cintilografia compatíveis com hipofunção tireoidiana, três animais apresentavam hipotireoidismo de origem iatrogênica e quatro hipotireoidismo por disormoniogênese. O hipotireoidismo iatrogênico foi secundário à radioiodoterapia com alta dose em dois pacientes diagnosticados com tumor SHIM-RAD. Nas imagens da cintilografia desses animais, não foi possível identificar tecido tireoidiano captante de radiofármaco (Figura 9 - A/B). No estudo do terceiro animal diagnosticado com hipotireoidismo iatrogênico, a %TcTU foi igual a 0,01% (IR: 0,05-0,8%) e a razão T/S igual a 0,3 (IR: 0,5-1,5). Esse paciente

havia sido submetido ao tratamento para esporotricose com o fármaco iodeto de potássio por um mês. Nas imagens da cintilografia, o tecido tireoidiano apresentou baixa captação do radiofármaco e quase não pode ser identificado (Figura 9 - C).

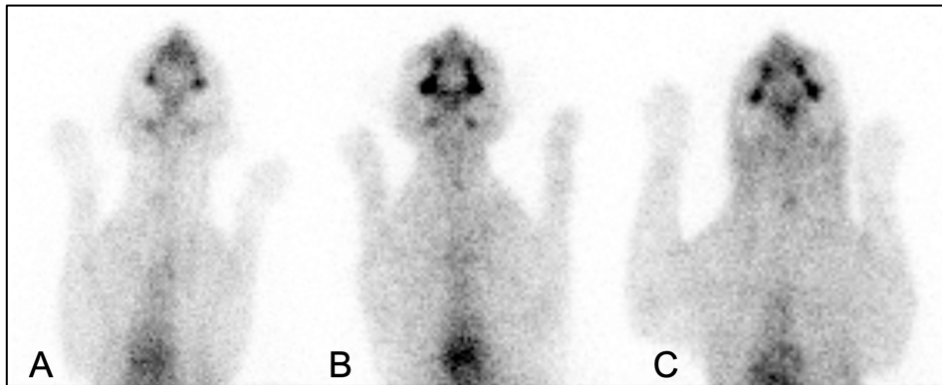


Figura 9 - Cintilografia planar de três animais diagnosticados com hipotireoidismo iatrogênico. A e B. Cintilografia pós radioiodoterapia com dose alta de Iodo-131 para o tratamento de neoplasia tireoidiana. C. Cintilografia de paciente com hipotireoidismo após tratamento com iodeto de potássio.

Outros quatro animais apresentaram estudos cintilográficos compatíveis com hipotireoidismo. Desses quatro, dois eram felinos jovens (seis meses e um ano de idade) diagnosticados com hipotireoidismo congênito por disormoniogêse. Os animais eram pai e filho e apresentavam manifestações clínicas de hipotireoidismo congênito (face larga e plana, pelagem opaca e seborreica, baixo crescimento, dentição com parcial erupção), concentrações séricas de T_4 abaixo do intervalo de referência, TSH acima do intervalo normal e hiperplasia tireoidiana (bócio) sendo ambos os lobos palpáveis em topografia de pescoço. As %TcTU foram iguais a 10,6% e 8,8% (IR: 0,05-0,8%); as razões T/S iguais a 9,4 e 4,7 (IR: 0,5-1,5); as razões T/B iguais a 27,3 e 14,2 (IR: 1,5-5,5); e as razões T/H iguais a 7,5 e 5,7 (IR: 0,5-1,5). Os animais apresentavam os dois lobos tireoidianos simetricamente aumentados e hipercaptantes de radiofármaco, sendo que um animal ainda apresentava tecido tireoidiano ectópico captante em topografia de mediastino cranial (Figura 10).

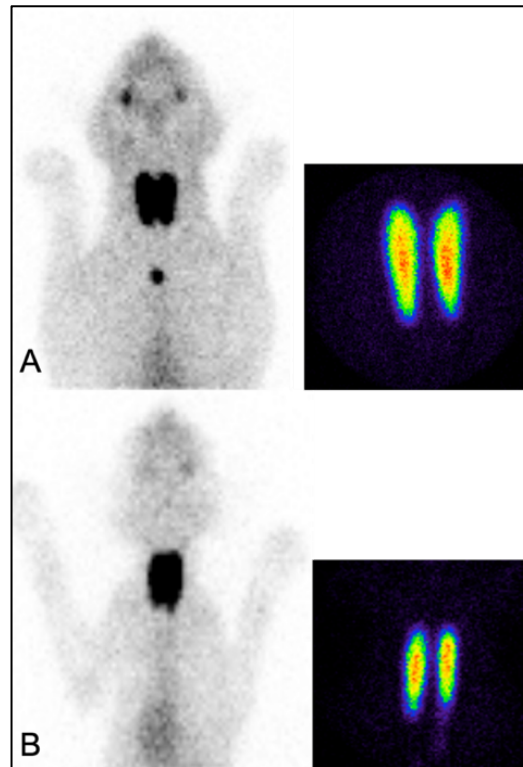


Figura 10 - Imagens de cintilografia planar (esquerda) e Pin-hole (direita) de dois felinos diagnosticados com hipotireoidismo congênito. A. Felino, macho, SRD, um ano de idade apresentando lobos tireoidianos hipercaptantes e simetricamente aumentados, além de tecido tireoidiano ectópico captante de radiofármaco em região de mediastino cranial. B. Felino, macho, SRD, seis meses de idade, filho do animal demonstrado na imagem A, também diagnosticado com hipotireoidismo congênito por disormoniogênese.

Os outros dois animais diagnosticados com hipotireoidismo por disormoniogênese eram felinos adultos com sete e oito anos de idade. Ambos os animais apresentavam os dois lobos tireoidianos palpáveis ao exame físico, valores de creatinina acima do intervalo de referência, 3,4mg/dL e 2,5mg/dL (IR: 0,8-1,5mg/dL), concentrações séricas de T₄ abaixo do limite inferior de normalidade, 0,2μg/dL e 1,0μg/dL (IR: 1,2-40μg/dL), e dosagem de TSH acima do intervalo de referência, 5,1ng/mL e 3,3ng/mL (IR: 0,05-0,5ng/mL). O estudo cintilográfico dos animais revelou os dois lobos tireoidianos simetricamente aumentados de volume e hipercaptantes de radiofármaco, sendo as %TcTU iguais a 17,4% e 0,6%; as razões T/S iguais a 11,6 e 1,2; as razões T/B iguais a 31,6 e 3,6; e as razões T/H iguais a 11,3 e 0,9 (Figura 11).

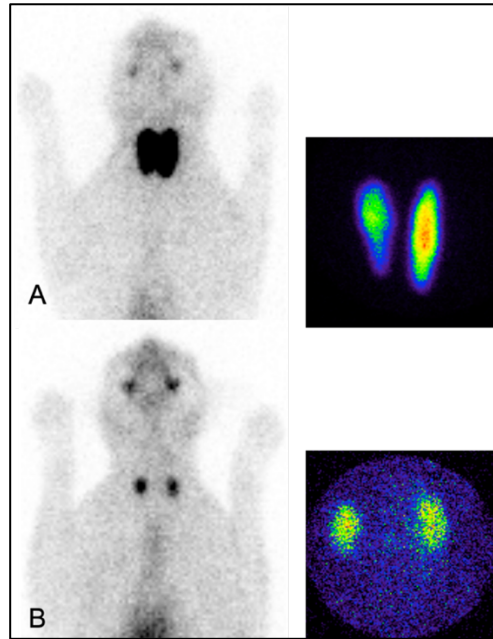


Figura 11 - A e B. Imagens de cintilografia planar (imagens à esquerda) e Pin-hole (imagens à direita) de dois felinos adultos diagnosticados com hipotireoidismo por disormoniogênese. Notar a hiperplasia de ambos os lobos tireoidianos.

As médias dos parâmetros %TcTU, T/S, T/B e T/H encontradas nos estudos cintilográficos foram comparadas. Para isso, os estudos foram divididos de acordo com os diagnósticos: (1) hipertireoidismo, (2) eutireoidismo, (3) hipotireoidismo por disormoniogênese, e (4) hipotireoidismo iatrogênico. As médias foram comparadas estatisticamente utilizando o teste de Kruskal-Wallis. As médias dos parâmetros %TcTU, T/S, T/B e T/H dos animais hipertireoideus não diferiram significativamente dos valores encontrados em animais com hipotireoidismo por disormoniogênese. Por outro lado, as médias desses mesmos parâmetros de animais eutireoideus diferiram significativamente ($p < 0,05$) tanto dos valores dos estudos do grupo hipertireoideu quanto do grupo hipotireoidismo por disormoniogênese (Tabela 4).

Tabela 4. Comparação entre as médias de %TcTU, T/S, T/B e T/H encontradas nos estudos cintilográficos de felinos diagnosticados com hipertireoidismo, eutireoidismo e hipotireoidismo por disormoniogênese.

PARÂMETRO	HIPERTIREOIDISMO			EUTIREOIDISMO			HIPOTIREOIDISMO POR DISORMONIOGÊNESE		
	N	Média	CV (%)	N	Média	CV (%)	N	Média	CV (%)
%TcTU	90	9,64a	97,1	20	0,61b	54,8	4	9,33a	74,2
T/S	90	5,00a	62,9	20	1,02b	28,9	4	7,17a	73,0
T/B	90	20,08a	70,7	20	3,47b	32,0	4	19,18a	66,5
T/H	90	5,83a	65,8	20	1,15b	36,8	4	6,36a	67,7

Médias seguidas de letras distintas entre colunas diferem estatisticamente pelo teste de Kruskal-Wallis ($p < 0,05$).

N - número de estudos; CV - Coeficiente de Variação; % - porcentagem; %TcTU - porcentagem de captação de Tecnécio; T/S - razão tireoide/glândula salivar; T/B - razão tireoide/background; T/H - razão tireoide/coração.

Da mesma forma, as variáveis %TcTU, T/S, T/B e T/H foram comparadas entre os grupos hipertireoidismo, eutireoidismo e hipotireoidismo iatrogênico. Não houve diferença significativa entre os valores dos grupos eutireoidismo e hipotireoidismo iatrogênico. Entretanto, as médias dos parâmetros analisados diferiram significativamente entre o grupo hipertireoideu dos grupos eutireoideu e hipotireoidismo iatrogênico (Tabela 5).

Tabela 5. Comparação entre as médias de %TcTU, T/S, T/B e T/H encontradas nos estudos cintilográficos de felinos diagnosticados com hipertireoidismo, eutireoidismo e hipotireoidismo iatrogênico.

PARÂMETRO	HIPERTIREOIDISMO			EUTIREOIDISMO			HIPOTIREOIDISMO IATROGÊNICO		
	N	Média	CV (%)	N	Média	CV (%)	N	Média	CV (%)
%TcTU	90	9,64a	97,1	20	0,61b	54,8	3	0,02b	68,9
T/S	90	5,00a	62,9	20	1,02b	28,9	3	0,35b	13,0
T/B	90	20,08a	70,7	20	3,47b	32,0	3	0,45b	25,7
T/H	90	5,83a	65,8	20	1,15b	36,8	3	1,62b	19,8

Médias seguidas de letras distintas entre colunas diferem estatisticamente pelo teste de Kruskal-Wallis ($p < 0,05$).

N - número de estudos; CV - Coeficiente de Variação; % - porcentagem; %TcTU - porcentagem de captação de Tecnécio; T/S - razão tireoide/glândula salivar; T/B - razão tireoide/background; T/H - razão tireoide/coração.

Achados de cintilografia de animais pós radioiodoterapia

Cinco estudos cintilográficos foram realizados para a reavaliação de animais submetidos à radioiodoterapia com doses individualizadas de acordo com o protocolo proposto por Peterson e Rishniw (2021). As cintilografias pós radioiodoterapia foram realizadas entre seis meses e um ano do tratamento. Em dois estudos, os parâmetros cintilográficos avaliados estavam dentro

dos intervalos de referência, sendo as %TcTU iguais a 0,39% e 0,40% (IR: 0,05-0,8%), as razões T/S iguais a 0,91 e 0,53 (IR: 0,5-1,5), as razões T/B iguais a 3,4 e 1,9 (IR: 1,5-5,5), e as razões T/H iguais a 0,9 e 0,7 (IR: 0,5-1,5). Embora as cintilografias demonstrassem função glandular normal, os pacientes apresentavam concentração sérica de hormônio tireoidiano abaixo do intervalo de referência, TSH acima do valor de normalidade e houve aumento da concentração de creatinina para níveis acima da normalidade após a radioiodoterapia. Por esses motivos, os pacientes foram submetidos à reposição com levotiroxina sódica sintética (Figura 12 - A).

Os outros três estudos também foram de pacientes hipertireoideus submetidos à terapia com doses individualizadas de I^{131} . Os estudos cintilográficos foram realizados seis a 12 meses após a radioiodoterapia. Os três animais não apresentavam manifestações clínicas compatíveis com hipertireoidismo e os valores de T_4 total e TSH estavam dentro dos intervalos de referência, entretanto as imagens da cintilografia demonstraram achados compatíveis com hipertireoidismo. As porcentagens de captação de Tecnécio foram 1,1%, 1,2% e 2,7% (IR: 0,05-0,8%), as razões T/S foram iguais a 1,5, 1,8 e 2,7 (IR: 0,5-1,5), as razões T/B foram iguais a 5,5, 5,9 e 7,9 (IR: 1,5-5,5), as razões T/H foram iguais a 1,6, 2,2 e 3,4 (IR: 0,5-1,5). Esses animais foram considerados eutireoideus com a presença de nódulos tireoidianos quentes (*hot spots*) e não foi considerado necessário qualquer abordagem terapêutica (Figura 12 - B/C).

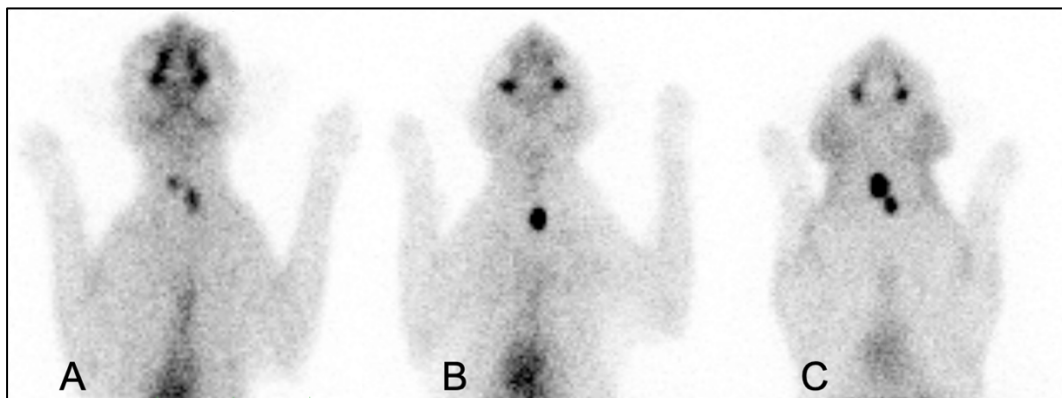


Figura 12 - Imagens de cintilografia de três animais submetidos à radioiodoterapia com protocolo de doses individualizadas. Os estudos foram realizados seis a doze meses após a realização da terapia com I^{131} . A. O estudo sugeriu função tireoidiana dentro dos parâmetros de referência. Imagens B e C. Estudos cintilográficos de animais eutireoideus apresentando tecido tireoidiano ainda hipercaptante de radiofármaco (*hot spots*).

DISCUSSÃO

Os achados cintilográficos de felinos hipertireoideus descritos no presente trabalho demonstraram que a maior parte dos animais apresentava o padrão bilateral assimétrico da doença tireoidiana (45,5%), seguido pelo padrão unilateral (27,8%), padrão bilateral simétrico (7,8%) e padrão multifocal (5,6%). Esses resultados são muito semelhantes àqueles relatados em estudo realizado por Peterson e Broome (2014) com 2096 gatos hipertireoideus e em outro estudo realizado por Nykamp et al (2005) que descreveram as cintilografias de 165 gatos com tireoides hiperfuncionais. Os autores observaram o padrão bilateral assimétrico em 50,6 e 60,6%, padrão unilateral em 31,7 e 30,3%, padrão bilateral simétrico em 12,3 e 5,5% e doença multifocal em 3,9 e 3,6% dos animais avaliados, respectivamente. Ainda, os resultados do presente trabalho também são relativamente similares a outro estudo realizado por Peterson et al (2016) que avaliou a cintilografia de 504 gatos hipertireoideus e encontrou os resultados de 56,3%, 41,7% e 2,0% para os padrões bilateral, unilateral e multifocal, respectivamente. Por outro lado, Harvey et al (2009) relataram que 12,0% dos gatos hipertireoideus avaliados apresentavam padrão multifocal de doença tireoidiana. Nesse estudo, muitos animais que apresentavam o padrão multifocal na cintilografia já haviam sido submetidos à tireoidectomia prévia e foram referidos devido à persistência das manifestações clínicas de hipertireoidismo. No presente estudo, apenas um animal havia sido submetido à tireoidectomia anteriormente, e esse animal também apresentava padrão multifocal da doença tireoidiana. Essa diferença no perfil e histórico prévio da população estudada pode explicar a diferença de resultados entre os estudos.

A presença do padrão multifocal da doença tireoidiana foi um dos parâmetros utilizados para classificar os tecidos tireoidianos observados na cintilografia em tumores SHIM-RAD (suspeitos de carcionoma tireoidiano) (Peterson et al, 2016). De todos os 90 gatos hipertireoideus avaliados, a classificação em tumores SHIM-RAD foi possível em 3,3% deles. Esses animais, além de apresentarem o padrão cintilográfico de doença tireoidiana multifocal, com nódulos intratorácicos, também apresentavam hipertireoidismo grave, elevada concentração de hormônio tireoidiano e tecido tireoidiano de grande volume. Peterson et al (2016) quando propuseram o conceito de tumores SHIM-RAD, relataram esse padrão em 1,4% dos 2096 gatos hipertireoideus avaliados no estudo. Nesses pacientes, embora não houvesse prova histopatológica de doença maligna, a caracterização em tumores SHIM-RAD foi

importante para a determinação da terapêutica a ser instituída, sendo realizada a radioiodoterapia com altas doses.

Em relação à localização, aproximadamente 90% dos tecidos tireoidianos hiperfuncionais estavam localizados em região ventrocervical de pescoço e entrada de tórax. Os lobos tireoidianos estão anatomicamente posicionados abaixo da cartilagem cricóide e dorsolateralmente à traqueia, sobre a qual se estendem caudalmente ao longo dos primeiros anéis traqueais (SCOTT-MONCRIEFF, 2015). Portanto, espera-se que a maior parte dos felinos hipertireoideus apresente o tecido tireoidiano hiperplásico localizado em topografia ventral de pescoço. Entretanto, lobos tireoidianos hiperfuncionais e aumentados de volume podem movimentar-se ventrocaudalmente em direção à entrada do tórax, sendo observados nessa região nas imagens cintilográficas ventral e lateral (BROOME, 2006; PETERSON et al, 2016). Harvey et al (2009) também descrevem que o tecido tireoidiano hiperfuncional de 53,0% dos 120 felinos hipertireoideus avaliados estava localizado em topografia de entrada de tórax, resultado semelhante aos 58,8% encontrados no presente trabalho. Menos frequentemente, o tecido tireoidiano hiperfuncional foi localizado intratorácico em 9,5% das vezes. A localização intratorácica ocorre em animais hipertireoideus com massas tireoidianas de grande volume que migraram ventralmente para o tórax ou em pacientes com tecidos tireoidianos ectópicos intraatorácicos (BROOME, 2006; DANIEL et al, 2016; HARVEY, 2009; PETERSON et al, 2016). Peterson et al (2016) observaram tecido tireoidiano hiperfuncional em localização intratorácica em 5,5% das vezes e Harvey et al (2009) em 22,0% dos estudos cintilográficos de felinos hipertireoideus avaliados. Novamente, a população de animais estudados pode ser a explicação para a diferença de resultados entre os estudos. A população e o histórico dos gatos avaliados no presente estudo se assemelham aos do estudo de Peterson et al (2016), em que os animais diagnosticados com hipertireoidismo foram referenciados para cintilografia e radioiodoterapia e apenas uma ínfima porcentagem de animais estudados havia sido submetida à tireoidectomia prévia.

Tecidos tireoidianos ectópicos foram observados em 20,0% dos felinos hipertireoideus avaliados no presente estudo. Esse número é semelhante ao relatado por Harvey et al (2009) (23,0%), mas bastante superior ao encontrado por Peterson et al (2016) (3,8%). Os tecidos tireoidianos ectópicos ocorrem devido à defeitos de desenvolvimento nos estágios iniciais da embriogênese da glândula tireoide e são caracterizados pela presença de tecido tireoidiano em regiões diferentes da topografia normal da glândula (NOUSSIOS et al, 2011; PATNAIK et al, 2000). A maior parte dos tecidos tireoidianos classificados em ectópicos observados no presente estudo estavam localizados em linha média ventral de região mediastinal. Peterson et al (2016)

também relataram que 81,0% das massas ectópicas observadas estavam localizadas em região de mediastino. Noxon et al (1983) reportaram o caso clínico de um felino hipertireoideu diagnosticado com adenoma tireoidiano funcional ectópico localizado em entrada de tórax e Knoules et al (2010) descrevem um carcinoma tireoidiano originário de tecido ectópico localizado em região intrapericárdica. O tecido tireoidiano ectópico pode se tornar hiperplásico, hipersecretor e sofrer transformações malignas (DANIEL; NEELIS; PETERSON et al, 2016; NOUSSIOS et al, 2011).

Swalec (1990) descreveram a presença de tecido tireoidiano ectópico em região de mediastino de gatos submetidos à tireoidectomia que se mantiveram hipertireoideus. Um dos felinos descritos no presente estudo também foi submetido à tireoidectomia bilateral em dois momentos. Na primeira cirurgia, o lobo removido apresentou diagnóstico histopatológico de carcinoma e o segundo de adenoma. O animal manteve as manifestações clínicas de hipertireoidismo e a cintilografia evidenciou tecido tireoidiano multifocal desde a base da língua até a região de mediastino cranial. Um segundo animal diagnosticado com tumor SHIM-RAD também apresentou tecido tireoidiano multifocal desde a base da língua até a região de mediastino cranial. Tecido tireoidiano ectópico localizado em base de língua é raramente diagnosticado em felinos hipertireoideus, embora já tenha sido relatado em outros estudos (PETERSON; BROOME, 2014; PATNAIK et al, 2010).

Imagens utilizando o colimador Pin-hole foram realizadas em animais eutireoideus, hipertireoideus e hipotireoideus e permitiram a avaliação mais detalhada do padrão de captação do radiofármaco pelo tecido glandular. O colimador Pin-hole permitiu a magnificação dos tecidos tireoidianos, melhorou a resolução espacial e a definição da imagem obtida. Outros estudos já haviam demonstrado que o Pin-hole permite a identificação de áreas nodulares hipercaptantes dentro do tecido tireoidiano em estágios iniciais da doença, além de ser importante para determinar o acometimento bilateral ou unilateral da doença, pois muitas vezes, há sobreposição de tecidos e o colimador planar LEHR pode não permitir essa diferenciação (DANIEL et al, 2002; DANIEL; BRAWNER, 2006; YOUNG et al, 1997). No presente estudo, as imagens obtidas com o Pin-hole permitiram identificar com precisão a presença de nódulos tireoidianos mesmo em animais com razão T/S normais e, também, o acometimento bilateral, unilateral ou multifocal da doença. Além disso, permitiu classificar os animais como apresentando nódulos tireoidianos únicos, múltiplos ou císticos. Essa determinação abre espaço para estudos futuros avaliando e comparando as características clínicas, a resposta terapêutica e, eventualmente, os achados histopatológicos entre felinos hipertireoideus com doença uninodular de felinos com doença multinodular.

Um dos principais achados e contribuições do presente estudo foi a determinação e observação de um padrão cintilográfico específico em animais que apresentavam tireoide cística. Todos os animais hipertireoideus que apresentaram o padrão heterogêneo de captação de radiofármaco nas imagens com o Pin-hole foram submetidos à ultrassonografia cervical e, em todos, a suspeita diagnóstica de tireoide cística foi confirmada. A ultrassonografia da região cervical é um exame de imagem que permite estabelecer o diagnóstico de tireoide cística e, também, de outros diagnósticos diferenciais para massas cervicais como cistos braquiais, cisto tireoglossos, cisto de tireoide, adenoma de cisto de tireoide, cisto de paratireoide, adenoma de cisto de paratireoide, carcinoma de paratireoide, carcinoma de tireoide, mucocele salivar e abscesso (HOFMEISTER et al., 2001; PHILLIPS et al., 2003).

O padrão heterogêneo de captação do radiofármaco não foi observado nesses mesmos animais em imagens obtidas utilizando o colimador LEHR, demonstrando a importância da realização da imagem utilizando o colimador Pin-hole. Esse achado abre espaço para novos estudos mais aprofundados que possam determinar que o padrão heterogêneo de captação de radiofármaco em imagens com o Pin-hole é patognomônico de doenças tireoidianas císticas. Cistos tireoidianos são incomuns em gatos e pouco relatados na literatura, estando normalmente relacionados ao hipertireoidismo (com longo tempo de doença). Podem ocorrer associados a tumores tireoidianos benignos ou malignos funcionais e, mais raramente em gatos com tumores não funcionais (MILLER et al., 2017). Um dos animais do estudo diagnosticado com tumor SHIM-RAD apresentou tecido tireoidiano cístico observado na imagem com o Pin-hole e na ultrassonografia. De acordo com o conhecimento do autor, o presente estudo é o primeiro relato desse achado em um animal com tumor SHIM-RAD e, também, o primeiro a correlacionar o padrão heterogêneo de captação de radiofármaco com a doença tireoidiana cística.

Determinar o diagnóstico de tireoide cística é importante pois pode determinar diferentes condutas terapêuticas para o felino hipertireoideu. De acordo com Miller et al (2017), a resposta à radioiodoterapia é variável e muitos animais necessitam ser submetidos à tireoidectomia para retirada do efeito de massa compressivo no tecido tireoidiano cístico ou porque o tecido continua a acumular líquido após a radioiodoterapia. A possibilidade de se determinar o diagnóstico de tireoide cística através da cintilografia reduz gastos e acelera o processo de tomada de decisão sobre a terapia a ser proposta para os animais.

Peterson et al (2016) descreveram todos os parâmetros cintilográficos avaliados são relativamente sensíveis e específicos para o diagnóstico de hipertireoidismo. Entretanto, a razão T/S é o parâmetro com maior acurácia e a captação de Tecnécio (^{99m}Tc TU) pelo tecido

tireoidiano é o que melhor se correlaciona com a concentração sérica de T_4 e o melhor parâmetro para determinar a atividade metabólica do tecido tireoidiano em gatos hipertireoideus. Daniel et al (2001) também descrevem que a razão T/S é um bom preditor do *status* metabólico da glândula tireoide. O presente estudo também demonstrou diferença estatística ($p < 0,005$) significativa entre os valores de %TcTU e das razões T/S, T/B e T/H encontrados nos estudos cintilográficos de gatos hipertireoideus daqueles eutireoideus. Esses resultados também são semelhantes àqueles encontrados por Peterson e Broome (2014), os quais também afirmam que a razão T/B pode ser utilizada como teste diagnóstico útil e acurado para o diagnóstico de hipertireoidismo felino, uma vez que não sofre interferência de possíveis doenças em glândulas salivares e da produção ou eliminação variáveis de saliva, situações que podem influenciar a razão T/S.

Por outro lado, esperava-se encontrar diferença estatisticamente significativa desses parâmetros entre gatos eutireoideus e hipotireoideus iatrogênicos. Entretanto, o número de gatos diagnosticados com hipotireoidismo iatrogênico foi de apenas três, o que pode ter interferido na análise estatística. Estudos que avaliam e determinam os parâmetros cintilográficos de gatos hipotireoideus iatrogênicos, principalmente após radioiodoterapia, não foram encontrados na literatura e são importantes, principalmente para avaliar a correlação entre atividade glandular e dosagem hormonal após a radioiodoterapia. Observamos, em alguns animais que a cintilografia tireoidiana de animais após a terapia demonstra parâmetros dentro do intervalo de referência, entretanto, os animais apresentaram redução dos valores de T_4 e necessitaram de suplementação hormonal. Entender melhor o funcionamento da glândula tireoide após a radioiodoterapia é fundamental com ao aumento de animais sendo submetidos a esse tipo de terapia e a abertura de mais centros de medicina veterinária nuclear no Brasil.

Os valores dos parâmetros cintilográficos %TcTU, razão T/S, T/B e T/H encontrados em felinos hipertireoideus apresentando tireoide uninodular, multinodular, cística ou SHIM-RAD foram comparadas e, interessante, o padrão cístico apresentou valores significativamente maiores do que os valores de felinos que apresentaram a tireoide uni ou multinodular e não houve diferença estatística entre os valores encontrados em pacientes com tumores SHIM-RAD. O estudo que avaliou o maior número de animais apresentando tireoide cística (40 casos) não descreve os valores desses parâmetros cintilográficos mas descreve a presença de cistos em tecidos com tumores benignos e malignos. Observou-se, no presente trabalho, que as tireoides císticas de felinos hipertireoideus apresentavam características cintilográficas mais semelhantes a animais com suspeita de carcinoma tireoidiano do que com animais com adenoma/hiperplasia adenomatosa glandular. Novamente, esses achados

demonstram a necessidade de maiores estudos avaliando e comparando a resposta terapêutica entre animais que apresentaram tireoides uni, multinodulares ou císticas.

Foram descritos os achados cintilográficos de quatro animais diagnosticados com hipotireoidismo por disormoniogênese (defeito na síntese dos hormônios tireoidianos), sendo dois felinos jovens (pai e filho) e dois adultos. O hipotireoidismo congênito é raro em gatos, sendo a doença primária relatada em todos os mais de 70 casos descritos na literatura (ABEND et al, 2024; GOLINELLI et al, 2022). O hipotireoidismo por disormoniogênese ocorre devido a alterações genéticas que interferem na síntese de hormônios tireoidianos, sendo uma mutação *missense* na TPO (Tireoperoxidase) recentemente associada com a doença (VANPOUCKE, et al 2022). Nesse estudo foram avaliados 11 gatos com hipotireoidismo por disormoniogênese e os autores, assim como observado no presente estudo, também descreveram o aumento da razão T/S nos animais avaliados pela cintilografia. Os 11 animais descritos nesse estudo eram provenientes de diferentes famílias, diferentemente do presente estudo que descreveu dois gatos parentes, pai e filho. Esse achado abre caminhos para estudos de caracterização genética e sequenciamento da TPO desses animais e de seus parentes. Van Poucke et al (2022) também descreveram a cintilografia realizada com I^{123} em um dos felinos hipotireoideus, a qual evidenciou baixa captação do radiofármaco e comprovou o defeito de iodinação pela TPO. Essa cintilografia não foi realizada no presente estudo e seria importante para confirmar a incapacidade dos dois animais em incorporarem o Iodo ao hormônio tireoidiano. A cintilografia utilizando o radiofármaco Tc99m evidencia aumento de captação e hiperplasia do tecido tireoidiano uma vez que há aumento da concentração sérica de TSH e aumento da captação do radiofármaco pelo tecido tireodiano; entretanto o Tc99m não é incorporado ao hormônio tireoidiano e, portanto, a cintilografia utilizando esse radiofármaco não comprova o defeito de iodinação (PETERSON et al 2018).

Dois animais adultos foram diagnosticados com hipotireoidismo por disormoniogênese. Felinos adultos hipotireoideus são raramente diagnosticados. Embora exista a possibilidade do diagnóstico, o trabalho mais recente descreveu apenas sete casos de felinos com idades entre 3,5 e 11 anos diagnosticados com hipotireoidismo. A cintilografia de tireoide foi realizada em todos eles e foi importante para diferenciar atrofia tireoidiana de hipotireoidismo por disormoniogênese (PETERSON et al, 2018). Esses animais apresentaram hiperplasia e aumento do volume tireoidiano calculado, hiper captação de radiofármaco pelos dois lobos tireoidianos e aumento da razão T/S. Um dos felinos avaliados no presente estudo apresentou quadro clínico e achados cintilográficos totalmente similares àqueles relatados pelo estudo de Peterson et al (2018). O segundo animal, embora não tenha apresentado elevadas %TcTU e razão T/S,

apresentou hiperplasia simétrica de ambos os lobos tireoidianos, redução do valor de T₄ total e livre e aumento considerável de TSH e, por isso, também foi diagnosticado com hipotireoidismo por disormoniogênese.

Em relação aos animais diagnosticados com hipotireoidismo iatrogênico secundário ao tratamento com alta dose de I¹³¹, era de se esperar que os animais desenvolvessem hipofunção glandular, uma vez que o objetivo da terapia é destruir todo tecido tireoidiano neoplásico e, como consequência esperada, os animais desenvolverão hipotireoidismo (GUPTILL, et al, 1995). O terceiro animal diagnosticado com hipotireoidismo iatrogênico era um felino de 13 anos que, após o tratamento com iodeto de potássio, apresentou redução dos valores dos hormônios tireoidianos e quadro clínico de hipofunção glandular. De acordo com o conhecimento do autor, não existem relatos na literatura veterinária de felinos tratados com iodeto de potássio que desenvolveram hipotireoidismo iatrogênico. Esse fármaco é utilizado para o tratamento de esporotricose principalmente em felinos refratários ao tratamento convencional com itraconazol e os principais efeitos colaterais relatados da terapia são hepatotoxicidade, hiporexia, vômito e diarreia (REIS, et al, 2012; REIS, et al, 2016). A supressão da síntese de hormônios tireoidianos e hipotireoidismo são efeitos reconhecidos no tratamento de esporotricose com iodeto de potássio em humanos, mas não em gatos (SOTO, 2014). Esse achado abre, portanto, caminho para novos estudos envolvendo avaliações cintilográficas e hormonais de maior número de felinos que foram submetidos ao tratamento com esse fármaco. Apesar disso, não foi realizado histopatologia do tecido tireoidiano e, portanto, o diagnóstico de hipotireoidismo por destruição imunomediada do tecido glandular (tireoidite linfocítica) não pode ser totalmente descartado, embora seja uma doença bastante rara em felinos (PETERSON et al, 2018).

Por fim, as cintilografias de dois animais diagnosticados eutireoideus após 12 meses de realizada a radioiodoterapia demonstraram a presença de tecido tireoidiano nodular e hipercaptante. Esses achados foram classificados como nódulos tireoidianos quentes (*hot nodules*). Esses achados são interessantes e abrem espaço para uma análise mais aprofundada das cintilografias pós radioiodoterapia. Faz-se necessário determinar se a presença de nódulos quentes em animais eutireoideus é comum após a terapia ou se foram apenas achados raros. Sabe-se que após a terapia com I¹³¹ o efeito massa não desaparece e o tecido tireoidiano pode permanecer com tamanho semelhante àquele pré-terapia (MILLER et al., 2017), o que seria a explicação para o padrão nodular observado. Outro caminho a ser seguido é a utilização de outros radiofármacos como o I¹²³ ou I¹³¹ para a realização da cintilografia pós radioiodoterapia. O Tecnécio, embora seja captado pelo tecido tireoidiano não é organificado e incorporado aos

hormônios tireoidianos, portanto, a cintilografia realizada com I^{123} ou I^{131} demonstraria melhor a hiperfuncionalidade do tecido remanescente (BROOME, 2006). Ainda, esses nódulos quentes poderiam desaparecer com o passar do tempo, sendo necessária a realização de novas cintilografias com 18 e 24 meses, tempo em que o I^{131} terapêutico ainda pode atuar no organismo.

CONCLUSÃO

A avaliação de 123 estudos cintilográficos de felinos evidenciou alguns achados raros e descreveu casos clínicos pouco relatados na literatura médica veterinária, como por exemplo as características cintilográficas da efusão pleural, os tumores SHIM-RAD diagnosticados em três animais, o hipotireoidismo congênito em pai e filho, o hipotireoidismo iatrogênico em felino tratado com iodeto de potássio e ainda dois casos de hipotireoidismo por disormoniogênese em felinos adultos. O estudo também demonstrou a importância da obtenção de imagens utilizando o colimador Pin-hole para melhor definição da morfologia tireoidiana e caracterização da doença glandular e, além disso, sugeriu que o padrão heterogêneo de distribuição de radiofármaco no parênquima glandular está associado à doença tireoidiana cística.

REFERÊNCIAS

- ABEND, G. C., et al. Feline congenital hypothyroidism: a case report. **Brazilian Journal of Veterinary Medicine**, v. 45, e003423, 2023.
- BROOME, M. R. The appearance of pleural effusion with sodium pertechnetate ($^{99m}\text{TcO}_4$) thyroid scintigraphy. **Veterinary Radiology and Ultrasound**, v. 34, n. 5, p. 363-365, 1993.
- BROOME, M. R. Thyroid scintigraphy in hyperthyroidism. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 21, n. 1, p. 10-16, 2006.
- COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR. **Requisitos de segurança e proteção radiológica para serviços de radioterapia e medicina nuclear veterinária**. D.O.U., Seção 1, p. 187-195, março 08, 2022. (CNEN NN 6.12).
- DANIEL, G. B.; SHARP, D. S.; NIECKARZ, J. A. et al. Quantitative thyroid scintigraphy as a predictor of serum thyroxin concentration in normal and hyperthyroid cats. **Veterinary Radiology and Ultrasound**, v. 43, n. 4, p. 374-382, 2002.

DANIEL, G. B.; BRAWNER Jr, W. R. Thyroid scintigraphy. In: DANIEL, G. B.; BERRY, C. R. **Textbook of Veterinary Nuclear Medicine**. 2. ed. American College of Veterinary Radiology, 2006. p. 181-198.

GOLINELLI, S. TARDO, A. M.; VECCHIATO, C. G. et al. Evaluation of weight gain, clinicopathological and radiographic changes after early diagnosis and treatment of congenital hypothyroidism in cats. **Veterinary Sciences**, v. 9, n. 3, p. 140-151.

GUPTILL, L.; SCOTT-MONCRIEFF, C. R.; JANOVIK, E. B. et al. Response to high-dose radioactive iodine administration in cats with thyroid carcinoma that had previously undergone surgery. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 207, n. 8, p. 1055-1058, 1995.

HOFMEISTER, E.; KIPPENES, H.; MEALEY, K. L. et al. Functional cystic thyroid adenoma in a cat. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 219, n. 2, p. 190-193, 2001.

KNOWLES, S.; UHL, E. W.; BLAS-MACHADO, U. et al. Intrapericardial ectopic thyroid carcinoma in a cat. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 22, p. 1010-1013, 2010.

MILLER, M. L.; PETERSON, M. E.; RANDOLPH, J. F. et al. Thyroid cysts in cats: A retrospective study of 40 cases. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 31, n. 3, p. 723-729, 2017.

NOUSSIOS, G.; ANAGNOSTIS, P.; GOULIS, D. G. et al. Ectopic thyroid tissue: anatomical, clinical, and surgical implications of a rare entity. **European Journal of Endocrinology**, v. 165, p. 375-382, 2011.

NOXON J.O. An adenoma in ectopic thyroid tissue causing hyperthyroidism in a cat. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 19, p. 369-372, 1983.

PAGE, R. B., et al. Accuracy of increased thyroid activity during pertechnetate scintigraphy by subcutaneous injection for diagnosing hyperthyroidism in cats. **Veterinary Radiology and Ultrasound**, v. 47, p. 206-211, 2006.

PATNAIK, A. K.; PETERSON, M. E.; HIDGON, A. Ectopic lingual thyroid tissue in a cat. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 2, n. 3, p. 143-156, 2000.

PHILLIPS, D. E.; RADLINSKY, M. G.; FISCHER, J. R. et al. Cystic thyroid and parathyroid lesions in cats. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 39, p. 349-354, 2003.

PETERSON, M. E., et al. Spontaneous primary hypothyroidism in 7 adult cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 32, p. 1864-1873, 2018.

PETERSON, M.; E., et al. Evaluation of quantitative thyroid scintigraphy for diagnosis and staging of disease severity in cats with hyperthyroidism: comparison of the percent thyroidal uptake of pertechnetate to the thyroid-to-salivary ratio and thyroid-to-background ratios. **Veterinary Radiology and Ultrasound**, v. 57, p. 427-440, 2016.

PETERSON, M. E.; BROOME, M. R. Thyroid scintigraphy findings in 2096 cats with hyperthyroidism. **Veterinary Radiology and Ultrasound**, v. 56, n. 1, p. 84-95, 2014.

PETERSON, M. E.; BROOME, M. R.; RISHNIW, M. Prevalence and degree of thyroid pathology in hyperthyroid cats increases with disease duration: a cross-sectional analysis of 2096 cats referred for radioiodine therapy. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 18, n. 2, p. 92-103, 2016.

PETERSON, M. E.; RISHNIW, M. A dosing algorithm for individualized radioiodine treatment of cats with hyperthyroidism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 35, n. 5, p. 2140-2151, 2021.

PETERSON, M. E.; BROOME, M. R.; RISHNIW, M. Prevalence and degree of thyroid pathology in hyperthyroid cats increases with disease duration: a cross-sectional analysis of 2096 cats referred for radioiodine therapy. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 18, n. 2, p. 92-103, 2016.

REIS, E. G.; GREMIÃO, I. D. F.; KITADA, A. A. B. Potassium iodide capsule treatment of feline sporotrichosis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 14, n. 6, p. 399-404, 2012.

REIS, E. G.; SCHUBACH, T. M. P.; PEREIRA, S. A. et al. Association of itraconazole and potassium iodide in the treatment of feline sporotrichosis: a prospective study. **Medical Microbiology**, v. 54, n. 7, p. 684-690, 2016.

SANTOS, F. B. O.; COBUCCI, G. C.; COSTA, J. S. Radioiodoterapia com protocolo de dose individualizadas em paciente felino com hipertireoidismo: Relato de caso. **Pubvet**, v. 18, n. 1, p. 1-7, 2024.

SCOTT-MONCRIEFF, J. C. Feline hyperthyroidism. In: FELDMAN, E. C., et al. **Canine and Feline Endocrinology**. 4. ed. Saint Louis:Elsevier, 2015. p. 136-195.

SOTO, M. C. R. Effects of potassium iodide in concentrations of TSH, tT3 and tT4 in serum of subjects with sporotrichosis. **Mycoses**, v. 57, n. 8, p. 460-465, 2014.

SWALEC, K. M. Recurrence of Hyperthyroidism after thyroidectomy in cats. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 26, n. 4, p. 433-437, 1990.

VAN POUCKE, M.; VAN RENTERGHEM, E.; PETERSON, M. E. et al. Association of recessive c.430G>A (p.(Gly144Arg)) thyroid peroxidase variant with primary congenital hypothyroidism in cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 36, p. 1597-1606, 2022.

XIFRA, P.; SERRANO, S. I.; PETERSON, M. E. Radioiodine treatment of hyperthyroidism in cats: results of 165 cats treated by an individualized dosing algorithm in Spain. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 24, n. 8, p. 258-268, 2022.

YOUNG, K.; DANIEL, G. B.; BAHR, A. Application of the pin-hole collimator in small animal nuclear scintigraphy: A review. **Veterinary Radiology and Ultrasound**, v. 38, p. 83-89, 1997.

ARTIGO 3 – ACHADOS DE CINTILOGRAFIA E RADIOIODOTERAPIA COM ALTA DOSE EM FELINOS HIPERTIREOIDEOS DIAGNOSTICADOS COM TUMORES SHIM-RAD: RELATO DE SETE CASOS

Scintigraphy findings and high-dose radioiodine therapy in hyperthyroid felines diagnosed with SHIM-RAD tumors: Report of seven cases

Gustavo Carvalho Cobucci^{1,5}, Pilar Xifra Rubio², Sara Isabel Serrano García², Flávia Tavares³, Heloisa Justen⁴ and Antonio Carlos Cunha Lacreta Júnior⁵

¹GammaVet, Rio de Janeiro, Brasil; ²IodoCat, Madrid, Espanha; ³E+Vet, Rio de Janeiro, Brasil; ⁴Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil; ⁵Universidade Federal de Lavras, Lavras, Brasil

RESUMO

Animais diagnosticados com tumores SHIM-RAD (acrônimo do inglês, *Severe, Huge, Intrathoracic, Multinodular, Resistant to Antithyroid Drugs*) são felinos hipertireoideos com suspeita de carcinoma tireoidiano. Os carcinomas tireoidianos são incomuns e acometem 1,0 a 3,5% dos felinos hipertireoideos. Nesses casos, preconiza-se o tratamento com altas doses de Iodo-131 (I^{131}). O objetivo deste trabalho foi relatar uma série de sete casos de felinos diagnosticados com hipertireoidismo e tumores SHIM-RAD e tratados com radioiodoterapia em dose alta. Os animais foram referenciados a centros de medicina veterinária nuclear localizados nas cidades de Madrid, Espanha e Rio de Janeiro, Brasil. A idade média dos animais foi 12,4 anos e todos apresentaram a concentração sérica de T_4 total acima de $15\mu\text{g/dL}$ (IR: $1,5-4,0\mu\text{g/dL}$). A cintilografia de tireoide confirmou a presença de tecido tireoidiano hiperfuncional, multifocal com nódulos intratorácicos em todos os animais. Imagens com o colimador Pin-hole foram realizadas em três animais sendo que em um foi evidenciado padrão de tireoide cística. A análise qualitativa das cintilografias demonstrou %TcTU igual a 35,13%, razão T/S média igual a 18,19, razão T/B média igual a 69,63, razão T/H média igual a 15,92, razão T/T média igual a 29,80 e volume tireoidiano médio igual a $11,79\text{cm}^3$. Os sete animais foram submetidos à terapia com doses altas de I^{131} , sendo a dose média utilizada de 23,6mCi. Seis animais apresentaram remissão completa do tecido tumoral e se tornaram hipotireoideos. Um animal ainda estava em processo de remissão. A associação entre o histórico do paciente, manifestações clínicas e achados de cintilografia e diagnóstico final de tumor SHIM-RAD foi fundamental para a abordagem clínica e o planejamento terapêutico dos sete animais descritos no presente trabalho. Os tumores SHIM-RAD se mostraram responsivos a doses altas ($>15\text{mCi}$) de I^{131} .

Palavras-chave: doenças do gato; cintilografia de tireoide; medicina nuclear; oncologia.

ABSTRACT

Animals diagnosed with SHIM-RAD tumors (acronym for *Severe, Huge, Intrathoracic, Multinodular, Resistant to Antithyroid Drugs*) are hyperthyroid felines suspected of having thyroid carcinoma. Thyroid carcinomas are uncommon and affect 1.0 to 3.5% of hyperthyroid felines. In these cases, treatment with high doses of Iodine-131 (I^{131}) is recommended. The objective of this study was to report a case series of seven felines diagnosed with hyperthyroidism and SHIM-RAD tumors and treated with high-dose radioiodine therapy. The animals were referred to nuclear veterinary medicine centers located in the cities of Madrid, Spain and Rio de Janeiro, Brazil. The average age of the animals was 12.4 y/o and all of them had a serum total T4 concentration above $15\mu\text{g/dL}$ (RI: $1.5\text{-}4.0\mu\text{g/dL}$). Thyroid scintigraphy confirmed the presence of hyperfunctional and multifocal thyroid tissue with intrathoracic nodules in all animals. Images with the Pin-hole collimator were performed on three animals, one of which showed a cystic thyroid pattern. The qualitative analysis of the scintiscans demonstrated %TcTU equal to 35.13%, average T/S ratio equal to 18.19, average T/B ratio equal to 69.63, average T/H ratio equal to 15.92, average T/T ratio equal to 29.80 and average thyroid volume equal to 11.79cm^3 . All seven animals were treated with high doses of I^{131} , with the average dose used being 23.6mCi. Six animals showed complete remission of the tumor tissue and became hypothyroid. One animal was still in the process of remission. The association between the patient's history, clinical manifestations and scintigraphy findings and final diagnosis of SHIM-RAD tumor was fundamental for the clinical approach and therapeutic planning of the seven animals described in the present work. SHIM-RAD tumors were responsive to high doses ($>15\text{mCi}$) of I^{131} .

Keywords: cat disease; nuclear medicine; oncology; thyroid scintigraphy.

INTRODUÇÃO

Os carcinomas tireoidianos funcionais em felinos são incomuns e ocorrem em 1,0% a 3,5% dos animais diagnosticados com hipertireoidismo (ARGENTA et al, 2021; MOONEY, 2001; NAAN, et al 2006; PETERSON; WARD, 2007; PETERSON; BROOME, 2014). Embora a histopatologia e a imunohistoquímica sejam os exames considerados padrão ouro para o diagnóstico da doença, determinados achados e padrões observados na cintilografia de tireoide podem sugerir o diagnóstico de carcinoma tireoidiano. A presença de áreas multifocais de tecido tireoidiano hiperfuncional, tumores com volume muito grande que se estendem até a região torácica e evidências de metástases são achados cintilográficos descritos como característicos de malignidade (ARGENTA et al, 2021; HIBBERT et al, 2009; MOORER et al 2016; PETERSON; BROOME, 2014). Em felinos hipertireoideus, a distinção entre tumores funcionais benignos e malignos é extremamente importante, pois o sucesso no tratamento do carcinoma de tireoide depende de estratégias diferentes daquelas utilizadas no tratamento de

adenomas ou hiperplasia adenomatosa multinodular tireoidiana (PETERSON; RISHNIW 2021; HIBBERT et al, 2009).

Peterson, Broome e Rishniw (2016) desenvolveram uma avaliação a partir da combinação de critérios clínicos e cintilográficos que poderiam sugerir a presença de carcinoma tireoidiano em felinos com hipertireoidismo. O conceito de tumores SHIM-RAD (acrônimo em inglês para *Severe, Huge, Intrathoracic, Multinodular, Resistant to Antithyroid Drugs*) foi, então, desenvolvido para diferenciar gatos hipertireoideus com suspeita de carcinoma de outros felinos hipertireoideus. Os critérios para se classificar um felino como SHIM-RAD são: (1) presença de hipertireoidismo severo, sendo a concentração sérica de T₄ acima de 23,0µg/dL; (2) tumor com grandes dimensões; (3) presença de nódulos tumorais intratorácicos; (4) doença multifocal, sendo mais de três nódulos distintos; (5) resposta clínica refratária ao tratamento com fármacos antitireoidianos (PETERSON; BROOME; RISHNIW, 2016).

O tratamento de felinos hipertireoideus com carcinoma de tireoide é realizado a partir da aplicação única de alta dose de I¹³¹ (30mCi). O tratamento é seguro e eficaz, sendo que boa parte dos animais tratados apresentam excelente resposta ao tratamento e aumento da expectativa de vida. A dose alta de I¹³¹ é bem tolerada pelos animais e efeitos colaterais não são comumente observados. Uma vez que o tratamento provoca a destruição de todo tecido tireoidiano hiperfuncional, espera-se que os animais desenvolvam hipotireoidismo iatrogênico (HIBBERT et al, 2009). O objetivo desse trabalho foi relatar uma série de sete casos de felinos diagnosticados com hipertireoidismo e tumores SHIM-RAD e tratados com radioiodoterapia em dose alta.

RELATO DE CASOS

Sete felinos diagnosticados com hipertireoidismo foram referidos a dois centros de medicina veterinária nuclear para a realização de cintilografia de tireoide e radioiodoterapia. Quatro felinos foram atendidos na cidade de Madrid, Espanha e três animais foram atendidos na cidade do Rio de Janeiro, Brasil. A idade média dos animais era de 12,4 anos (menor 8 e maior 17 anos de idade). Dos sete felinos, quatro eram machos e três eram fêmeas. Os sete animais eram sem raça definida. O diagnóstico de hipertireoidismo foi realizado a partir das manifestações clínicas, dosagem do hormônio tireoidiano tiroxina (T₄) e hipofisário hormônio estimulador da tireoide (TSH) e achados de cintilografia de tireoide. Todos os animais apresentavam perda de peso. Poliúria e polidipsia foram relatadas em quatro e polifagia em três

felinos. Dois animais apresentavam vômitos. Dispneia, efusão pleural, agitação e taquicardia foram descritos apenas uma vez entre os sete animais. Os felinos apresentavam peso médio igual a 3,8kg (2,9-5,3kg), índice de massa muscular (IMM) médio de 1,5 (menor igual a 1 e maior igual a 2) e escore de condição corporal (ECC) médio igual a 2,8 (menor igual a 2 e maior igual a 4). O tempo de diagnóstico do hipertireoidismo variou de um mês (animal 7) a 84 meses (animal 6). Todos os animais apresentaram a concentração sérica de T₄ acima de 15µg/dL (IR: 1,5-4,0µg/dL), sendo que quatro animais apresentaram a concentração hormonal acima de 20µg/dL. A concentração sérica de TSH foi <0,03ng/mL em seis animais, sendo que apenas um apresentou TSH igual a 0,04ng/mL (IR: 0,03-0,38ng/dL). A concentração sérica média de creatinina foi 1,0mg/dL (menor 0,5mg/dL e maior 2,6mg/dL) (IR: 0,8-1,8mg/dL) (Tabela 1). O animal 7 havia sido submetido anteriormente à tireoidectomia bilateral em dois momentos. O primeiro diagnóstico histopatológico foi compatível com carcinoma tireoidiano e o segundo com adenoma tireoidiano. O animal, mesmo após a remoção dos lobos tireoidianos, permaneceu apresentando manifestações clínicas de hipertireoidismo. O animal 2 havia sido tratado com 4mCi de I¹³¹ anteriormente e não houve melhora do quadro clínico, sendo mantida as manifestações clínicas de hipertireoidismo.

Tabela 1 - Informações clínicas dos sete animais diagnosticados com hipertireoidismo e tumor SHIM-RAD.

INFORMAÇÕES CLÍNICAS												
ANIMAL	PAÍS	RAÇA	SEXO	IDADE	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	IMM	ECC	PESO	TEMPO DO DIAGNÓSTICO	T ₄	TSH	CREATININA
			(m/f)	(anos)		(escore 1-3)	(escore 1-9)	(kg)	(meses)	(µg/dL)	(ng/mL)	(mg/dL)
1	Espanha	SRD	F	11	Perda de peso, polifagia, poliúria, polidipsia, dispneia e efusão pleural	1	3	3,20	9	16,9	<0,03	0,5
2	Espanha	SRD	M	8	Perda de peso, polifagia e taquicardia	2	3	3,90	12	15,0	<0,03	0,5
3	Espanha	SRD	F	15	Perda de peso e agitação	1	2	2,90	19	32,2	<0,03	0,9
4	Espanha	SRD	M	11	Perda de peso e vômitos	2	4	5,30	55	>20,0	<0,03	1,0
5	Brasil	SRD	M	13	Perda de peso, poliúria, polidipsia e vômitos	1	2	3,38	60	22,5	<0,03	0,6
6	Brasil	SRD	F	17	Perda de peso, poliúria e polidipsia	2	3	3,90	84	20,4	0,04	2,6
7	Brasil	SRD	M	12	Perda de peso, polifagia, poliúria e polidipsia	2	3	4,00	1	>24,0	<0,03	0,8

IMM - índice de massa muscular; ECC - escore de condição corporal; T₄ - Tiroxina; TSH - Hormônio Estimulante de Tiroxina, m/f - macho/fêmea; kg - quilogramas; µg/dL - microgramas por decilitro; ng/mL - nanogramas por mililitro; mg/dL - miligramas por decilitro; DSH - Domestic Short Hair; F - fêmea; M - macho; SRD - Sem Raça Definida.

A cintilografia de tireoide foi realizada em todos os sete animais. Os exames foram realizados com os gatos contidos manualmente, 60 minutos após a injeção de 5mCi de pertecnetato de Tecnécio (Tc99m) na região subcutânea dorsal do quadril. As imagens foram capturadas com os pacientes posicionados em decúbito ventral (duas imagens sendo uma

ajustada para 60 segundos e outra para o máximo de 350.000 contagens) e lateral (uma imagem ajustada para 60 segundos). Nos estudos cintilográficos realizados no Brasil, foi utilizado o sistema de imagem nuclear multifuncional de cabeça única (GE Millennium MPR Gamma Camera, GE Medical Systems) equipado com os colimadores LEHR (*Low Energy High Resolution*) e Pin-hole. A matriz 256×256×16 foi utilizada e as imagens foram analisadas utilizando *software* de processamento de imagens DICOM (Genie Xelerius®, GE Medical Systems). Na Espanha, as cintilografias foram realizadas utilizando o sistema de imagem nuclear multifuncional de cabeça única (Mini Scan Veterinary Imager, Diagnostic Services Inc) equipado com o colimador LEAP (*Low Energy All Purpose*). A matriz 256×256×16 foi utilizada e as imagens foram analisadas utilizando *software* de processamento de imagens DICOM (Horos®).

A cintilografia confirmou a presença de tecido tireoidiano hiperfuncional em todos os sete casos. A doença tireoidiana foi classificada como multifocal (presença de três ou mais áreas captantes de radiofármaco) em todos os animais. Seis dos sete felinos apresentavam tecido tireoidiano hiperfuncional em região intratorácica e um animal em região de entrada de tórax. Três animais apresentavam imagens obtidas com o colimador Pin-hole. Em uma dessas imagens, foi possível caracterizar o padrão heterogêneo de captação de radiofármaco, com presença de áreas hipocaptantes e áreas hipercaptantes dentro do mesmo tecido tireoidiano (animal 7) (Figuras 1 e 2). Esse padrão foi sugestivo de cisto tireoidiano e o animal foi submetido ao exame ultrassonográfico cervical. As imagens ultrassonográficas confirmaram a presença de líquido dentro do parênquima glandular.

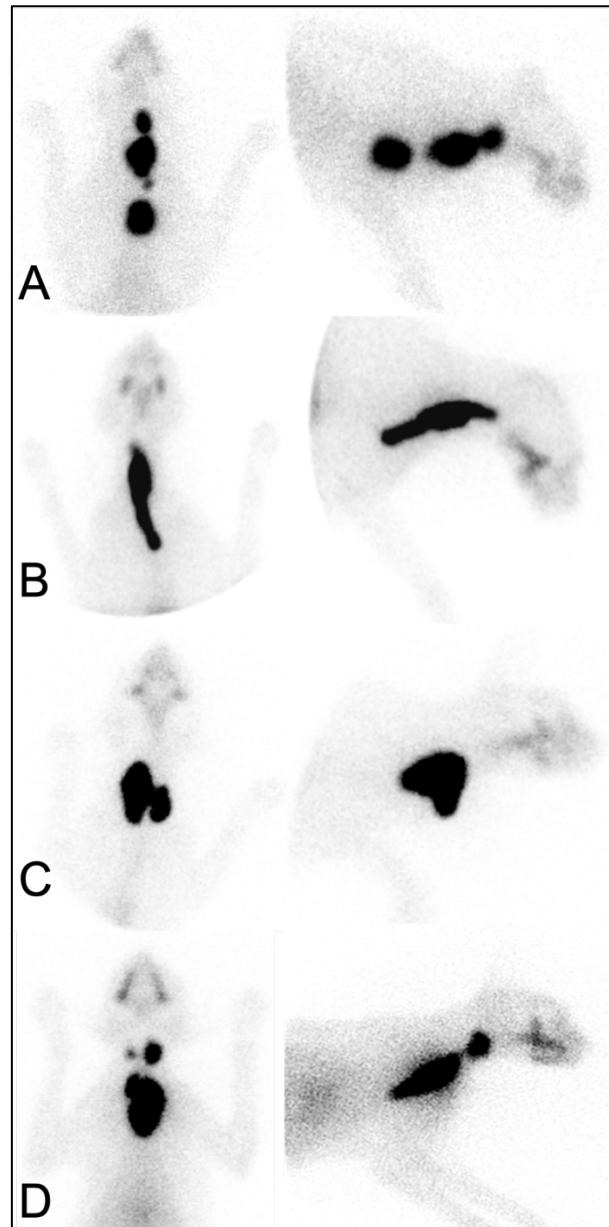


Figura 1 - Imagens cintilográficas de quatro felinos hipertireoideus com tumores tireoidianos classificados como SHIM-RAD. A. Imagens de cintilografia de tireoide com o animal posicionado em decúbito ventral e lateral evidenciando tecido tireoidiano de grande volume em topografias de pescoço, entrada de tórax e região torácica. B. Imagens ventral e lateral de felino hipertireoideu apresentando grande massa tumoral tireoidiana avançando para a região torácica. C. Tecido tireoidiano de grande volume em topografia de entrada de tórax. D. Imagem de cintilografia de tireoide com o paciente posicionado em decúbito ventral e lateral evidenciando o padrão multifocal da doença e o tecido tireoidiano hipercaptante localizado em topografias de pescoço, entrada de tórax e intratorácica.

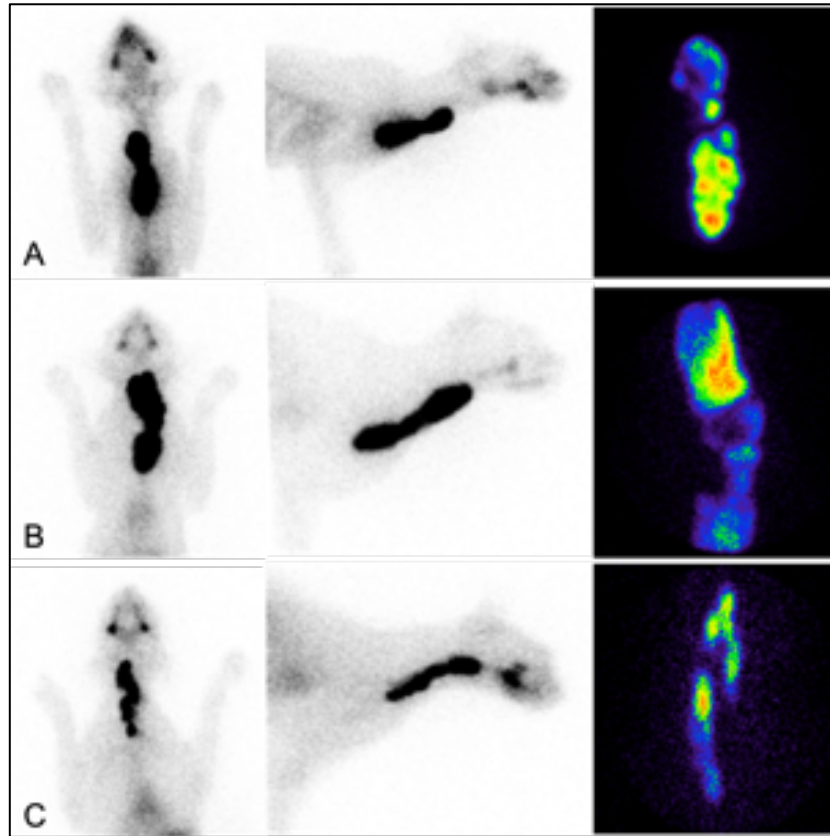


Figura 2 - Imagens de cintilografia de tireoide utilizando os colimadores LEHR e Pin-hole de três felinos hipertireoideus diagnosticados com tumores SHIM-RAD. A. Imagens ventral, lateral e Pin-hole evidenciando o tecido tireoidiano hipercaptante de radiofármaco localizado em topografia de pescoço e avançando para dentro do tórax. Notar na imagem obtida com o colimador Pin-hole o padrão multinodular do tecido tireoidiano. B. Imagens ventral, lateral e Pin-hole evidenciando tecido tireoidiano hiperfuncional de grande volume. Na imagem do Pin-hole é possível notar o padrão heterogêneo de captação de radiofármaco do tecido localizado cranialmente. Esse padrão é sugestivo de cisto tireoidiano. C. Imagens ventral, lateral e Pin-hole evidenciando tecido tireoidiano irregular e multifocal de felino hipertireoideu diagnosticado com carcinoma tireoidiano.

A análise qualitativa dos exames de cintilografia de tireoide foi realizada de acordo com os protocolos determinados em outros estudos e determinou a porcentagem de captação de Tecnécio (%TcTU), as razões T/S (tireoide/glândula salivar), T/B (tireoide/*background*, sendo considerada a região axilar), T/H (tireoide/coração) e T/T (tireoide/*background*, sendo considerada a região da traqueia) e o volume do tecido tireoidiano hipercaptante (PETERSON; RISHNIW, 2021; PETERSON; BROOME, 2014). A porcentagem média de captação de Tecnécio (%TcTU) dos estudos foi igual a 35,13% (maior 54,68% e menor 8,39%) (IR: 0,05-0,80%). A razão T/S média foi igual a 18,19 (maior 50,71 e menor 1,98) (IR: 0,50-1,50). A

razão T/B média foi igual a 69,63 (maior 182,31 e menor 3,01) (IR: 1,50-5,50). A razão T/H média foi igual a 15,92 (maior 46,10 e menor 3,01) (IR: 0,50-1,50). A razão T/T média foi igual a 29,80 (maior 70,17 e menor 5,26) (IR: 1,50-3,50). O volume tireoidiano médio dos tecidos hiperfuncionais foi igual a 11,79cm³ (maior 21,60 e menor 7,29) (IR: 0,20-1,00cm³) (Tabela 2).

Tabela 2 - Análise quantitativa e qualitativa das cintilografias de tireoide de sete felinos hipertireoideus diagnosticados com tumores SHIM-RAD.

ACHADOS DE CINTILOGRAFIA										
ANIMAL	CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA	ENTRADA DE TÓRAX	TECIDO INTRATORÁCICO	TECIDO ECTÓPICO	% TcTU	T/S	T/B	T/H	T/T	Volume
		(s/n)	(s/n)	(s/n)	(%)					(cm ³)
1	Multifocal	S	S	S	32,80	20,36	63,67	20,36	29,33	7,49
2	Multifocal	S	S	S	28,00	14,39	24,60	11,95	27,14	17,64
3	Multifocal	S	S	N	54,68	23,47	182,31	11,90	70,17	6,62
4	Multifocal	S	S	S	46,78	50,71	136,54	46,10	50,71	12,60
5	Multifocal	S	S	S	40,38	9,88	46,66	9,71	15,51	9,30
6	Multifocal	S	S	S	8,39	1,98	13,42	3,01	5,26	7,29
7	Multifocal	S	S	S	34,90	6,54	20,22	8,38	11,03	21,6

%TcTU - porcentagem de captação de Tecnécio; T/S - razão tireoide/glândula salivar; T/B - razão tireoide/background (região axilar); T/H - razão tireoide/coração; T/T - razão tireoide/ background (região de traqueia); s/n - sim/não; % - porcentagem; cm³ - centímetros cúbicos; S - sim; N - não.

Os sete animais foram submetidos à terapia com doses altas de iodo-131 (I¹³¹). A dose média utilizada na radioiodoterapia desses pacientes foi 23,6mCi, sendo que um animal recebeu dose de 14,0mCi, um animal recebeu 20,0mCi, quatro animais receberam 25mCi e um animal recebeu 30mCi de I¹³¹. Todos os animais receberam o I¹³¹ pela via subcutânea e permaneceram isolados por sete a 15 dias de acordo com as normas regulatórias e requisitos de segurança e proteção radiológica para serviços de medicina nuclear dos dois países, Espanha e Brasil, onde as cintilografias e tratamentos foram realizados (CNEN NN 6.12). O animal 5 apresentou aumento da frequência respiratória e hipertermia um dia após a aplicação da terapia. O quadro foi resolvido com a aplicação de anti-inflamatório não esteroide por três dias. O animal 3 apresentou anorexia após o tratamento. Foi inserida uma sonda de esofagostomia para alimentação e hidratação do paciente, o qual se recuperou bem e voltou a se alimentar espontaneamente até o final do tratamento. O animal 1 apresentava efusão pleural. Antes do tratamento com I¹³¹ foi realizada a toracocentese em dois momentos para remoção da efusão. A radioiodoterapia foi aplicada após a segunda drenagem.

Os animais foram avaliados clinicamente após um e três meses de realizada a radioiodoterapia. Foram dosados os hormônios T₄ e TSH e realizadas as análises laboratoriais convencionais hemograma e bioquímico, sendo a creatinina o parâmetro de maior relevância

descrito no presente estudo. Após 30 dias da radioiodoterapia, a concentração sérica do hormônio tireoidiano T₄ estava abaixo do valor de referência em cinco dos sete animais estudados. A suplementação hormonal com levotiroxina foi iniciada nos animais 1, 2, 3 e 6. A avaliação de 30 dias não foi realizada no animal 5. O animal 7 fez reavaliações clínicas e laboratoriais após 30 e 60 dias de realizada a radioiodoterapia. Embora ainda apresentasse manifestações clínicas de hipertireoidismo, apresentava evidente melhora do quadro clínico com ganho de peso importante. O valor do T₄ após 30 dias de tratamento desse animal foi igual a 12,7µg/dL e, por esses motivos, a terapia com metimazol foi reinstituída para esse animal. O valor da concentração sérica de creatinina estava aumentado em dois animais (animais 1 e 2). Após três meses de realizada a radioiodoterapia, as concentrações de T₄, TSH e creatinina foram avaliadas no animal 5. Os valores encontrados foram: inferior a 1,0µg/dL, 0,23ng/mL e 2,0mg/dL, respectivamente. A terapia com levotiroxina foi, então, iniciada nesse animal. Dos sete animais avaliados, seis desenvolveram hipotireoidismo clínico após a radioiodoterapia (animais 1, 2, 3, 4, 5 e 6). O animal 1 não voltou a apresentar efusão pleural após o tratamento. Em relação ao tempo de sobrevida dos animais após a radioiodoterapia, os animais apresentaram 360, 2370, 1654, 568, 180, 150 e 60 dias de sobrevida, respectivamente. Os animais 1, 2, 5, 6 e 7 encontravam-se vivos até o momento da escrita final desse trabalho (Tabela 3). O paciente 3 faleceu 1654 dias após a radioiodoterapia devido a complicações de um meningioma cerebral. O paciente 4 foi submetido à eutanásia 568 dias após o tratamento devido ao crescimento da massa tireoidiana tumoral com comprometimento da respiração do paciente. O animal 4 não retornou ao estado hipertireoideu mesmo com o crescimento tumoral.

Tabela 3 - Descrição da radioiodoterapia e avaliações pós terapia em sete felinos hipertireoideus diagnosticados com tumores SHIM-RAD e tratados com dose alta de Iodo-131.

RADIOIODOTERAPIA									
ANIMAL	DOSE IODO-131	1 MÊS PÓS TERAPIA			3 MESES PÓS TERAPIA			RESPOSTA AO TRATAMENTO	TEMPO SOBREVIDA
		T ₄	TSH	CREATININA	T ₄	TSH	CREATININA		
		mCi	(µg/dL)	(ng/mL)	(mg/dL)	(µg/dL)	(ng/mL)		
1	14,0	0,7	0,08	2,0	2,3	0,06	1,9	Hipotireoidismo	360*
2	30,0	0,7	0,25	2,1	1,8	0,14	1,4	Hipotireoidismo	2370*
3	25,0	0,8	<0,03	1,4	2,0	-	2,3	Hipotireoidismo	1654
4	25,0	1,1	<0,03	1,1	1,3	0,23	1,4	Hipotireoidismo	568
5	20,0	-	-	-	<1,0	0,23	2,0	Hipotireoidismo	180*
6	25,0	0,3	0,46	1,6	1,5	0,08	1,8	Hipotireoidismo	150*
7	25,0	12,7	0,03	0,9	-	-	-	Hipertireoidismo (60 dias de tratamento)	60*

T₄ - Tiroxina; TSH - Hormônio Estimulante de Tiroxina; mCi - milicuries; µg/dL - microgramas por decilitro; ng/mL - nanogramas por mililitro; mg/dL - miligramas por decilitro. *animal ainda vivo até a escrita final do trabalho.

As cintilografias de revisão foram realizadas após três meses da realização da radioiodoterapia em cinco dos sete animais estudados. As cintilografias dos cinco animais demonstraram destruição completa de todo tecido tireoidiano neoplásico e confirmou o estado hipotireoideu dos animais tratados com dose alta de I¹³¹ (Figura 3).

A partir das respostas clínicas, laboratoriais e dos achados de cintilografia de revisão pós radioiodoterapia, considerou-se que os animais 1, 2, 3, 4, 5 e 6 apresentaram remissão completa do completa do tumor SHIM-RAD. O animal 7 realizou cintilografias de revisão aos 30 e 60 dias pós-tratamento com I¹³¹ e, embora ainda presente nas duas cintilografias, o tecido tumoral hipercaptante apresentava importante redução progressiva de tamanho.

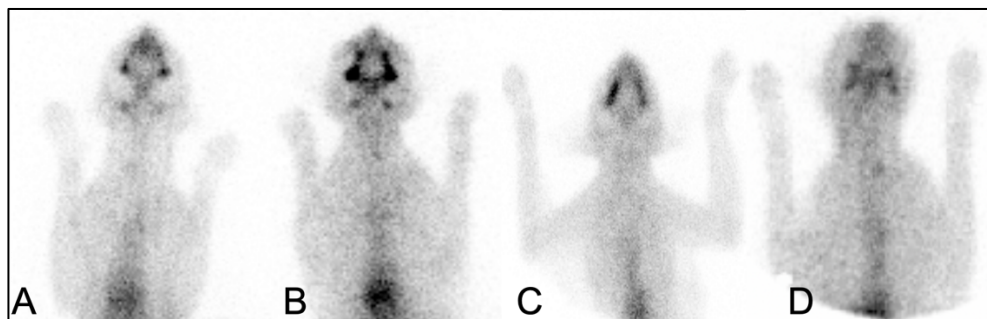


Figura 3 - Cintilografias de revisão de quatro felinos após três meses de tratamento com dose alta de I¹³¹. A-D. As imagens demonstram que não há captação significativa de radiofármaco por nenhum tecido tireoidiano, evidenciando a destruição completa do tecido neoplásico. O diagnóstico de hipotireoidismo foi realizado nos quatro animais das imagens.

DISCUSSÃO

De acordo com o conhecimento dos autores, esse é o primeiro trabalho a caracterizar os achados de cintilografia e descrever o resultado da radioiodoterapia utilizando altas doses de I^{131} em felinos hipertireoideus diagnosticados com tumores SHIM-RAD dos países Brasil e Espanha. O conceito de tumores SHIM-RAD, desenvolvido para diferenciar gatos hipertireoideus com suspeita de carcinoma tireoidiano de felinos com hipertireoidismo secundário ao adenoma/hiperplasia nodular, foi aplicado aos animais do presente estudo e todos os sete felinos apresentavam elevadas concentrações de hormônio tireoidiano e hipertireoidismo severo, tecido tireoidiano neoplásico de grande volume, com aspecto multinodular e presença de nódulos tumorais intratorácicos. A resistência ao tratamento com drogas antitireoidianas não foi relatada em três pacientes que haviam sido diagnosticados com hipertireoidismo a menos de 12 meses (PETERSON; BROOME; RISHNIW, 2016).

Os carcinomas tireoidianos funcionais em felinos hipertireoideus são raros, 1,0 a 3,5% dos casos, e, na maioria das vezes, apresentam comportamento biológico de crescimento lento e indolente, sendo que metástases não são comumente observadas (HIBBERT et al, 2009; MOONEY, 2001; NAAN, et al 2006; PETERSON; WARD, 2007; PETERSON; BROOME, 2014; PETERSON; BROOME; RISHNIW, 2016). De fato, o tempo médio do diagnóstico à radioiodoterapia dos pacientes relatados no presente estudo foi de 34 meses, sendo que o animal 6 havia sido submetido à tireoidectomia prévia, com diagnóstico histopatológico de carcinoma tireoidiano, trinta e seis meses antes da realização da cintilografia e radioiodoterapia. Por outro lado, dois animais apresentaram tempo de diagnóstico de nove e 12 meses e um animal havia sido diagnosticado um mês antes da terapia. Nesses casos, duas explicações são possíveis: (1) o diagnóstico do hipertireoidismo foi tardio e os animais já apresentavam a doença há mais tempo ou (2) os tumores nesses pacientes apresentaram comportamento biológico de crescimento mais acelerado. Pacientes com tumores SHIM-RAD são suspeitos do diagnóstico de carcinoma tireoidiano. Entretanto, outros tipos de neoplasias malignas, como o carcinossarcoma, podem acometer a glândula tireoide de felinos e levar os animais a apresentarem diferentes características clínicas e respostas terapêuticas (RICH et al, 2019).

Nos pacientes estudados, apenas um animal apresentava o diagnóstico histopatológico prévio de carcinoma. Embora não houvesse prova histopatológica de doença maligna nos outros seis animais com suspeita de carcinoma, a caracterização em tumores SHIM-RAD foi importante para a determinação da terapêutica a ser instituída nos pacientes. Os achados da cintilografia de tireoide que evidenciavam presença de tecidos tireoidianos multinodulares e

intratorácicos de grande volume e mal delimitados, associados aos achados clínicos, inviabilizavam a realização de anestesia e cirurgia para a remoção cirúrgica desses tecidos. A radioiodoterapia com doses convencionais (2-4mCi) de I^{131} e a terapia com fármacos antitireoidianos tampouco se mostraram eficazes no tratamento desses animais. Portanto, a melhor opção terapêutica seria a radioiodoterapia com alta dose de I^{131} . A realização prévia do diagnóstico histopatológico ou citológico nesses animais torna-se menos importante, pois a determinação da terapia a ser instituída e da dose de I^{131} a ser utilizada será definida pelos achados clínicos e de cintilografia.

Todos os animais receberam doses elevadas de iodo radioativo e apresentaram excelente resposta terapêutica conforme descrito em outros estudos. A dose utilizada foi empiricamente determinada a partir de outros trabalhos encontrados na literatura. Doses mínimas eficazes ou protocolos para a utilização de doses individualizadas de radioiodoterapia ainda estão por ser determinados (HIBBERT et al, 2009; PETERSON; BROOME; RISHNIW, 2016; GUPTIL et al, 1995; TURREL et al, 1988).

Assim como descrito em outros trabalhos, os animais descritos no presente estudo toleraram bem a terapia com alta dose de I^{131} . Entretanto, embora esses estudos não tenham relatados efeitos colaterais da terapia, dois animais apresentaram febre e anorexia, que se resolveram posteriormente (GUPTIL et al, 1995; HIBBERT et al, 2009). Em humanos, é alta a prevalência de efeitos colaterais associados à radioiodoterapia. Disfunção salivar e lacrimal, disfagia, dor, inchaço, alterações gastrointestinais e sialoadenite são sinais clínicos comumente descritos (DENISENKO et al, 2023; LE ROUX et al, 2020).

Em relação ao hipotireoidismo pós radioiodoterapia, seis dos sete animais estudados apresentaram baixos níveis de hormônios tireoidianos e necessitaram de suplementação hormonal. Em estudo realizado por Guptill et al (1995), quatro dos sete animais tratados com 30mCi de I^{131} desenvolveram hipotireoidismo após a terapia. Por outro lado, Hibbert et al (2009) não descreveram a ocorrência de hipofunção glandular em nenhum dos seis animais tratados com dose alta de I^{131} e que responderam satisfatoriamente à terapia. Ainda nesse estudo, os autores descrevem o insucesso da terapia em dois animais, sendo que um paciente permaneceu hipertireoideu e outro apresentou recorrência da doença após seis meses. É importante ressaltar que após a radioiodoterapia, o tecido tireoidiano hiperplásico sofre pequena redução e o efeito massa permanece nos animais tratados, sendo ainda possível palpar o tecido tireoidiano aumentado de volume (MILLER et al., 2017). Em relação aos felinos do presente estudo, o animal 7 ainda permanecia hipertireoideu, embora houvesse sido submetido à terapia apenas há 60 dias e o felino 4 fora submetido à eutanásia devido ao crescimento tumoral, embora não

apresentasse sinais de hipertireoidismo. O tempo médio de sobrevivência pós terapia encontrado no presente estudo (1.111 dias) foi semelhante ao encontrado por Hibbert et al (2009) (1.201 dias). Ainda, dos sete animais estudados, cinco encontravam-se vivos após a radioiodoterapia e até a escrita final do presente trabalho e, dos dois que vieram a óbito, em um deles a causa do óbito não teve relação com a doença.

Foram realizadas imagens utilizando o colimador Pin-hole em três dos sete animais estudados. As imagens obtidas permitiram a definição do aspecto multinodular do tecido tumoral tireoidiano, o que não pode ser identificado na cintilografia utilizando o colimador LEHR. Além disso, as imagens do animal 7 revelaram padrão heterogêneo de captação de Tecnécio em um dos nódulos tumorais. Posteriormente, as imagens ultrassonográficas realizadas no paciente confirmaram a presença de líquido no parênquima tireoidiano. De acordo com o conhecimento dos autores, esse é o primeiro relato que descreve os achados de cintilografia utilizando o colimador Pin-hole em um tumor tireoidiano cístico. Young et al (1997) descreveram o uso do Pin-hole em gatos com carcinoma tireoidiano e relataram que sua utilização melhora a resolução espacial das imagens e magnifica as áreas de interesse, exatamente o que foi observado no presente estudo.

Embora incomum, outros estudos também descreveram a ocorrência de tumores tireoidianos malignos e císticos acometendo felinos (LEAV et al, 1976; MILLER et al., 2017). Miller et al (2017) realizaram um estudo retrospectivo com 40 gatos diagnosticados com cistos tireoidianos. Desses animais, foi realizado estudo histopatológico em oito animais submetidos à tireoidectomia e, quatro deles foram diagnosticados com carcinoma tireoidiano cístico. Ainda correlacionando o estudo de Miller et al (2017) com os felinos do presente estudo, os autores descreveram o tratamento e a boa resposta terapêutica de doze felinos à dose alta de I^{131} ($>10\text{mCi}$). No presente estudo, o animal 7 diagnosticado com tumor SHIM-RAD e tireoide cística apresentou redução do tecido tireoidiano e melhora clínica após 60 dias de realizada a radioiodoterapia e espera-se, assim como descrito pela literatura, que o resultado da terapia seja a remissão completa da neoplasia.

CONCLUSÃO

A associação entre o histórico do paciente, as manifestações clínicas, os achados de cintilografia e o diagnóstico final de tumor SHIM-RAD foi fundamental para a abordagem clínica e o planejamento terapêutico dos sete animais descritos no presente trabalho. Os tumores

SHIM-RAD se mostraram responsivos a doses altas (>15mCi) de I¹³¹, embora protocolos individualizados de tratamento e determinação de doses menores e eficazes ainda precisam ser estudados e determinados.

REFERÊNCIAS

ARGENTA, F. F.; MELLO, L. S.; SLAVIERO, M. et al. Pathological and immunohistochemical characterization of thyroid neoplasms in cats. **Journal of Comparative Pathology**, v. 184, p. 44-55, 2021.

COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR. **Requisitos de segurança e proteção radiológica para serviços de radioterapia e medicina nuclear veterinária**. D.O.U., Seção 1, p. 187-195, março 08, 2022. (CNEN NN 6.12).

DENISENKO, N. P.; KACHANOVA, A. A.; SYCHEV, I. V. Genetic markers associated with adverse reactions of radioiodine therapy in thyroid cancer patients. *Drug Metabolism and Personalized Therapy*. v. 38, n. 3, p. 255-265, 2023.

GUPTILL, L.; SCOTT-MONCRIEFF, C. R.; JANOVITZ, E. B. et al. Response to high-dose radioactive iodine administration in cats with thyroid carcinoma that had previously undergone surgery. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 207, n. 8, p. 1055-1058, 1995.

HARVEY, A. M.; HIBBERT, A.; BARRETT, E. L., *et al.* Scintigraphy findings in 120 hyperthyroid cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 11, p. 96-106, 2009.

HIBBERT, A.; GRUFFYDD-JONES, T.; BARRETT, E. L., *et al.* Feline thyroid carcinoma: diagnosis and response to high-dose radioactive iodine treatment. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 11, p. 116-124, 2009.

LEAV, I.; SCHILLER, A. L.; RIJNBERK, A. et al. Adenomas and carcinomas of the canine and feline thyroid. **The American Journal of Pathology**, v. 83, n. 1, p. 61-122, 1976.

LE ROUX, M.; GRAILLON, N.; GUYOT, L. Salivary side effects after radioiodine treatment for differentiated papillary thyroid carcinoma: Long-term study. **Head & Neck**. v. 42, n. 11, p. 3133-3140, 2020.

MILLER, M. L.; PETERSON, M. E.; RANDOLPH, J. F. et al. Thyroid cysts in cats: A retrospective study of 40 cases. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 31, n. 3, p. 723-729, 2017.

MOONEY, C. T. Feline hyperthyroidism diagnostics and therapeutics. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 31, n. 5, p. 963-983, 2001.

MOORER, J. D.; BRESHEARS, M. A.; DUGAT, D. R. Thyroglossal duct carcinoma in a cat. **Journal of American Animal Hospital Association**, v. 52, p. 251-255, 2016.

NAAN, E. C., et al. Results of Thyroidectomy in 101 cats with Hyperthyroidism. **Veterinary Surgery**, v. 35, p. 287-293, 2006.

PETERSON, M. E.; BROOME, M. R. Thyroid scintigraphy findings in 2096 cats with hyperthyroidism. **Veterinary Radiology and Ultrasound**, v. 56, n. 1, p. 84-95, 2014.

PETERSON, M. E.; BROOME, M. R.; RISHNIW, M. Prevalence and degree of thyroid pathology in hyperthyroid cats increases with disease duration: a cross-sectional analysis of 2096 cats referred for radioiodine therapy. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 18, n. 2, p. 92-103, 2016.

PETERSON, M. E.; RISHNIW, M. A dosing algorithm for individualized radioiodine treatment of cats with hyperthyroidism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 35, n. 5, p. 2140-2151, 2021.

PETERSON, M. E.; WARD, C. R. Etiopathologic findings of hyperthyroidism in cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 37, p. 633-645, 2007.

RICH, A. F.; PIVIANI, M.; SWALES, H. et al. Bilateral thyroid carcinosarcoma in a cat. **Journal of Comparative Pathology**, v. 171, p. 24-29, 2019.

YOUNG, K.; DANIEL, G. B.; BAHR, A. Application of the pin-hole collimator in small animal nuclear scintigraphy: A review. **Veterinary Radiology and Ultrasound**, v. 38, p. 83-89, 1997.