MARCELA MALVINI PIMENTA

Avaliação da terapia com iodo radioativo (I-131)
em gatos acometidos por hipertireoidismo

São Paulo
2017

MARCELA MALVINI PIMENTA

**Avaliação da terapia com iodo radioativo (I-131) em gatos
acometidos por hipertireoidismo**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Departamento:

Clínica Médica

Área de concentração:

Clínica Veterinária

Orientador:

Profº Dr. Archivaldo Reche Júnior

São Paulo

2017

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO

(Biblioteca Virginie Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo)

T.3573
FMVZ

Pimenta, Marcela Malvini

Avaliação da terapia com iodo radioativo (I-131) em gatos acometidos por hipertireoidismo / Marcela Malvini Pimenta. -- 2017.
98 f. : il.

Tese (Doutorado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Clínica Médica, São Paulo, 2017.

Programa de Pós-Graduação: Clínica Veterinária.

Área de concentração: Clínica Veterinária.

Orientador: Prof. Dr. Archivaldo Reche Junior.

1. Hipertireoidismo. 2. Iodo radioativo. 3. I-131. 4. Gatos. 5. Metimazol. I. Título.

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Avaliação da terapia com iodo radioativo (I-131) em gatos acometidos por hipertireoidismo - Estudo retrospectivo", protocolada sob o CEUA nº 8132251017, sob a responsabilidade de **Archivaldo Reche Junior** e equipe; **Marcela Malvini Pimenta** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (CEUA/FMVZ) na reunião de 23/11/2017.

We certify that the proposal "Evaluation of radioactive iodine therapy (I-131) in cats with hyperthyroidism - A retrospective study", utilizing 60 Cats (males and females), protocol number CEUA 8132251017, under the responsibility of **Archivaldo Reche Junior** and team; **Marcela Malvini Pimenta** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the School of Veterinary Medicine and Animal Science (University of São Paulo) (CEUA/FMVZ) in the meeting of 11/23/2017.

Finalidade da Proposta: **Pesquisa**

Vigência da Proposta: de **02/2014** a **10/2017**

Área: **Clínica Médica Veterinária**

Origem: **Animais de proprietários**

Espécie: **Gatos**

sexo: **Machos e Fêmeas**

Idade: **6 a 20 anos**

N: **60**

Linhagem: **Todas**

Peso: **2 a 12 kg**

Resumo: Dentre as possibilidades de tratamento para hipertireoidismo em gatos, a terapia com iodo radioativo (I-131) apresenta inúmeras vantagens em relação ao tratamento cirúrgico e medicamentoso, por se tratar de um procedimento efetivo, simples, seguro e não invasivo, com efeitos colaterais mínimos. A maior limitação para sua realização é a exigência de licenciamento especial para atuação com medicina nuclear e a escassez de instituições regulamentadas com a disponibilização do serviço. Foi realizado um estudo clínico longitudinal retrospectivo com 88 gatos hipertireóides com o objetivo de avaliar o efeito da terapia com iodo radioativo (I-131) em dois grupos: gatos não submetidos a tratamento medicamentoso prévio (n=66) e gatos tratados previamente com Tapazol® (n=22).

Local do experimento: não se aplica

São Paulo, 23 de novembro de 2017

Profa. Dra. Anneliese de Souza Traldi
Presidente da Comissão de Ética no Uso de Animais
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade
de São Paulo

Roseli da Costa Gomes
Secretária Executiva
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade
de São Paulo

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Nome: PIMENTA, Marcela Malvini

Título: Avaliação da terapia com iodo radioativo (I-131) em gatos acometidos por hipertireoidismo.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Data: ____/____/____

Banca examinadora

Prof.Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof.Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof.Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof.Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

Mais um ciclo da minha vida está se completando: a conclusão do doutorado. Neste período tive perdas difíceis (Jujú e Tatae) e grandes desafios a serem superados como não conseguir chegar a tempo pra despedir do Tatae, ficar longe de casa e longe deles, lutando por suas vidas. Agora, na fase final, o Bolacha adoeceu e deixou meu coração em pedaços. Deus e muita determinação foram o caminho para transformar as dificuldades em força.

Sair da zona de conforto é a maior chance de se realizar um sonho... Nada disso seria possível sem você, Ronaldo, que soube entender a importância desta conquista para mim. Dedico esse trabalho a você, ao Tatae e Jujú (para o amor não existe fim, vocês fazem parte do que sou), aos meus Morguinhas (Dexter, Alegria e Mobbynha), Shamuzinha, e, aos meus amados gatinhos Sol, Fiel e Bolacha. Vocês me deram a melhor energia que eu poderia receber e serão inspirações para vida toda.

Também dedico esse trabalho aos meus pais, com quem aprendi a trilhar caminhos difíceis e a não desistir daquilo que enobrece a alma e aos meus amados sobrinhos Davi e Mariana. Vocês também souberam entender onde mora a minha felicidade, muito obrigada.

Professor Archivaldo, meu eterno mentor, mestre, orientador e hoje, amigo. Agradeço a Deus todos os dias por ter cruzado os nossos caminhos e pela oportunidade de estar perto de alguém que admiro e respeito tanto. Se um dia eu for um pouquinho do que você é estarei feliz. A palavra gratidão define bem o que estou sentindo neste momento. Muito obrigada por tudo!

Por último, mas, não menos importante, o meu agradecimento a todos pacientes que fizeram parte deste estudo, agregando conhecimento, abrindo portas para novas condutas e multiplicando vidas.

Meu agradecimento...

À Deus por sempre me mostrar os caminhos que devo seguir.

Aos meus pais e a todos meus familiares.

Mais uma vez ao Ronaldo. Nossa cumplicidade é muito maior do que qualquer distância.

Minha eterna gratidão por vocês, Rodrigo Rabelo e Heloisa Justen, que além de me receberem de portas abertas durante a graduação, se tornaram grandes amigos e serão inspiração para vida toda.

Aos amigos Kaleizu e Carlos Alberto que me fizeram acreditar no sonho de ingressar no mestrado.

À querida Lilia, amiga mais que especial que nunca mediu esforços para minimizar a minha dor e fazer o que fosse preciso para me ajudar com meus bichinhos, mesmo do outro lado do mundo. Meu agradecimento especial ao Prof. Luis Artur Giuffrida pela conduta impecável com meu pequeno Jujú, aos queridos Rodrigo Horta, Abílio, Aline, Gabi, Mariana Cavalcante e Ana Letícia Bicalho. À Malê, Valdo, Carol e Mari. Além de toda a força com o Jujú, cuidaram de mim, nunca me esquecerei do carinho de vocês!

Aos irmãos que a vida me deu, Lucas, Lets e Dani Ramos.

À todos professores do Departamento de Clínica Médica da FMVZ/USP minha eterna gratidão!

À todos médicos veterinários e funcionários da Clínica Veterinária Vetmasters.

À Tati, Raquel, Jú, Vini, Fê, Renan, Leandro e toda família Tree Vet.

À Elza Faquim e Maria Aparecida da biblioteca da FMVZ por toda atenção.

À Roseli e Luciene do CEUA pelo apoio.

À todos amigos (a) que entenderam o motivo nobre da minha distância.

À todos os membros da banca examinadora.

"Não é sobre ter todas pessoas do mundo pra si
É sobre saber que em algum lugar alguém zela por ti
É sobre cantar e poder escutar mais do que a própria voz
É sobre dançar na chuva de vida que cai sobre nós
É saber se sentir infinito

Num universo tão vasto e bonito é saber sonhar
Então, fazer valer a pena cada verso
Daquele poema sobre acreditar
Não é sobre chegar no topo do mundo e saber que venceu
É sobre escalar e sentir que o caminho te fortaleceu
É sobre ser abrigo e também ter morada em outros corações
E assim ter amigos contigo em todas as situações
A gente não pode ter tudo
Qual seria a graça do mundo se fosse assim?
Por isso, eu prefiro sorrisos
E os presentes que a vida trouxe pra perto de mim..."

Ana Vilela

RESUMO

PIMENTA, M. M. **Avaliação da terapia com iodo radioativo (I-131) em gatos acometidos por hipertireoidismo.** [Evaluation of radioactive iodine (I-131) in cats with hyperthyroidism]. 2017. 98 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

Dentre as possibilidades de tratamento para o hipertireoidismo em gatos, a terapia com iodo radioativo I-131 (radioiodoterapia) apresenta inúmeras vantagens em relação ao tratamento cirúrgico e medicamentoso, por ser capaz de atuar em tecidos tireoidianos ectópicos e por se tratar de um procedimento simples, efetivo, não invasivo, isento de riscos anestésicos e complicações pós cirúrgicas, com a possibilidade de efeitos colaterais mínimos. Foi realizado um estudo clínico longitudinal retrospectivo com 60 gatos hipertireoideos com o objetivo de avaliar o efeito da terapia com iodo radioativo (I-131) em dois grupos: gatos tratados previamente com metimazol (n=30) e gatos não submetidos a tratamento farmacológico prévio (n=30). As fêmeas constituíram 60% dos pacientes avaliados (36/60). Os gatos sem definição racial foram os mais frequentes, representando 81,6% da população estudada (49/60). A média de idade dos gatos nos dois grupos foi de 13 anos e sete meses (p=0,08). A média da concentração sérica de T4 total dos gatos antes da aplicação de I-131 também foi similar entre os grupos, i.e. 12,33µg/dL no grupo de gatos em que o metimazol foi administrado e 10,13 µg/dL no grupo de gatos que não recebeu metimazol anteriormente (p=0,2). A dose de I-131 utilizada (2,0-4,1 mCi /74-151,7 Mbq) foi efetiva para suprimir o T4 total nos dois grupos, porém, a resposta dos gatos não tratados com metimazol foi superior, mesmo recebendo dose inferior de I-131. Após a terapia com I-131, a mediana de T4 total sérico do grupo não tratado por metimazol foi de 1,82µg/ dL em comparação a mediana de 3,20µg/dL encontrada no grupo tratado com metimazol (p=0,04). As medianas das doses aplicadas foram 3,08 mCi e 2,70 mCi para o grupo tratado por metimazol e para o grupo não tratado por metimazol, respectivamente (p=0,1). Dos 30 gatos do grupo que recebeu metimazol previamente a terapia com I-131, dez (33,3%) apresentaram valores de T4 sérico dentro do intervalo de referência, oito (26,7%) tiveram o T4 total sérico abaixo dos valores de referência, 12 (40%) tiveram valores de T4 total sérico acima do valor de referência. Dos 30 gatos que não

receberam terapia medicamentosa prévia, 14 gatos (46,7%) tiveram valores de T4 total sérico dentro do intervalo de referência, 12 gatos (40%) tiveram o T4 total sérico abaixo dos valores de referência e quatro gatos (13,3%) apresentaram valores de T4 total sérico acima do limite superior de referência. O tratamento prévio com metimazol correlacionou-se negativamente com a resposta à terapia com I-131 ($kmo = 0,9$, $p = 0,02$), sendo também considerado preditor de descompensação renal após terapia com I-131 ($kmo = 0,6$ e $p = 0,009$). As medianas de creatinina sérica pré tratamento com I-131, encontraram-se dentro dos valores de referência para a espécie felina, i.e. 1,02mg/dL no grupo tratado com metimazol e 1,09mg/dL no grupo não tratado por metimazol ($p=0,3$). A dosagem sérica de creatinina se diferiu entre os grupos na avaliação posterior ao tratamento com I-131 ($p<0,001$). A média do grupo tratado com metimazol foi superior a do grupo não tratado, i.e. 1,86mg/dL vs. 1,48mg/dL, respectivamente. A classificação IRIS da DRC alterou em pelo menos um estágio em 22 de 39 gatos avaliados após a radioiodoterapia. Dezoito gatos evoluíram do estágio um para o estágio dois da DRC, dos quais 12 gatos eram do grupo tratado anteriormente com metimazol (66,7%) e seis gatos eram do grupo que não recebeu metimazol (33,3%). Quatro gatos passaram do estágio um para o três da DRC, todos eles pertenciam ao grupo tratado previamente com metimazol. Os resultados encontrados neste estudo sugerem que o tratamento com uma única aplicação de I-131 é efetivo para gatos, mesmo naqueles tratados previamente com terapia antitireoidiana farmacológica, contudo, a resposta foi otimizada nos gatos que utilizaram o I-131 como primeira linha de tratamento. A triagem inicial com metimazol se correlacionou à resposta menos favorável à terapia com I-131 e à maior progressão da DRC.

Palavras-chave: Hipertireoidismo. Iodo radioativo. I-131. Gatos. Metimazol.

ABSTRACT

PIMENTA, M. M. **Evaluation of radioactive iodine (I-131) in cats with hyperthyroidism.** [Avaliação da terapia com iodo radioativo (I-131) em gatos acometidos por hipertireoidismo]. 2017. 98 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

Among the possibilities of treatment for hyperthyroidism in cats, radioactive iodine therapy (I-131) has many advantages in relation to surgical and drug therapy, because it is effective in ectopic thyroid tissues and it is a simple, non-invasive procedure, free from anesthetic risks and post surgical complications, with the possibility of minimal side effects. A longitudinal retrospective clinical study with 60 hyperthyroid cats was conducted to evaluate the effect of radioactive iodine therapy (I-131) on two groups: cats previously treated with methimazole ($n = 30$) and cats not submitted to previous pharmacological treatment ($n = 30$). Cats with no racial definition were the most frequent, representing 81.6% of the studied population (49/60). The mean age of cats in both groups was 13 years and 7 months ($p = 0.08$). The mean of total T4 serum concentration of cats prior to the application of I-131 was also similar between the groups, i.e. $12.33 \mu\text{g} / \text{dL}$ in the group of cats that methimazole was administered and $10.13 \mu\text{g} / \text{dL}$ in the group of cats that did not receive methimazole previously ($p = 0.2$). The dose of I-131 used (2.0-4.1 mCi) was effective to suppress total T4 in both groups, but the response of cats not treated with methimazole was higher, even though they received a lower dose of I-131. After I-131 therapy, the median of total serum T4 in non-methimazole group was $1.82 \mu\text{g/DL}$ compared to the median of $3.20 \mu\text{g/dL}$ found in the methimazole group ($p = 0.04$). The median doses were 3.08 mCi and 2.70 mCi for the group treated with methimazole and the group not treated with methimazole, respectively ($p = 0.1$). Of the 30 cats in the group that received methimazole prior to I-131 therapy, ten (33.3%) presented serum T4 values within the reference range, eight (26.7%) had total serum T4 below reference values and 12 (40%) evaluated values of total serum T4 above the reference. Of the 30 cats that did not receive prior drug therapy, 14 cats (46.7%) had serum total T4 values within the reference range, 12 cats (40%) had total serum T4 below baseline values and four cats (13.3%) presented total serum T4 values above the upper reference limit. Pretreatment with methimazole correlated negatively

with response to I-131 therapy ($k_{mo} = 0.9$, $p = 0.02$), and it was also considered a predictor of renal decompensation after I-131 therapy ($k_{mo} = 0.6$ and $p = 0.009$). Before treatment with I-131 serum creatinine medians were within the reference values for feline species, i.e. 1.02 mg / dL in the methimazole group and 1.09 mg / dL in the group of cats not treated with methimazole ($p = 0.3$). Serum creatinine differed between groups in the post treatment evaluation with I-131 ($p < 0.001$), i.e. 1.86mg / dL in the treated group vs. 1.48mg / dL in the untreated group, respectively. The IRIS stage of chronic kidney disease (CKD) changed in at least one stage in 22 of 39 cats evaluated after radioiodine therapy. Eighteen cats passed from stage one to stage two of CKD, with 12 cats were from the previously treated group with methimazole (66.7%) and six cats from the group that not receive methimazole (33.3%). Four cats went from stage one to stage three of CKD, all of which belonged to the group previously treated with methimazole. The results found in this study suggest that treatment with a single application of I-131 is effective for cats, even in those treated previously with anti-thyroid drug therapy, however, the response was optimized in cats that used I-131 as a first-line treatment. Initial methimazole trial correlated with less favorable iodine radioactive therapy responses and greater progression of CKD.

Keyword: Cats. Hyperthyroidism. Radioactive iodine. I-131. Metimazol.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação esquemática das moléculas de tiroxina (T4) e triiodotironina (T3) - São Paulo - 2017	23
Figura 2 - Representação esquemática do eixo hipotálamo-hipófise-tireoidiano - São Paulo - 2017.	24

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Medidas descritivas da variável numérica T4 total independente do grupo avaliado – São Paulo - 2013-2017	47
Tabela 2 - Medidas descritivas das variáveis numéricas T4 total antes e após administração de I- 131, peso (kg), dose de iodo aplicado (MCi), dose de iodo aplicado (mCi/ kg), em cada grupo avaliado – São Paulo - 2013-2017	48
Tabela 3 - Frequência (%) de distribuição de resposta ao tratamento com iodo radioativo (I-131) considerando o T4 total – São Paulo - 2013-2017	50
Tabela 4 - Medidas descritivas das variáveis numéricas ureia e creatinina por grupo – São Paulo - 2013-2017	52
Tabela 5 - Medidas descritivas de ureia e creatinina, independente do grupo avaliado antes e após a terapia com I-131 – São Paulo – 2013-2017	54
Tabela 6 - Frequências de distribuição de alterações estruturais renais encontradas no exame ultrassonográfico antes da realização da radioiodoterapia – São Paulo - 2013-2017	55
Tabela 7 - Frequência (%) de distribuição dos valores de creatinina sérica antes da terapia com I-131– São Paulo - 2013-2017	56
Tabela 8 - Frequência (%) de distribuição de creatinina sérica após radioiodoterapia – São Paulo -2013-2017	57
Tabela 9 - Frequência (%) de distribuição do estágio IRIS após terapia com I-131 São Paulo - 2013-2015.....	58
Tabela 10 - Medidas descritivas das variáveis numéricas alanina aminotransferase (ALT) e fosfatase alcalina (FA)por grupo – São Paulo - 2013-2015.....	60

Tabela 11 - Medidas descritivas da enzima hepática alanina aminotransferase (ALT), independente do grupo avaliado antes e após a terapia com I-131 – São Paulo – 2013-2017	61
Tabela 12 - Frequência (%) de distribuição da ALT antes terapia com I-131 - São Paulo - 2013-2017	61
Tabela 13 - Frequência (%) de distribuição da ALT após terapia com I-131 - São Paulo - 2013-2017	62

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Distribuição de idade por grupo – São Paulo - 2013-2017	46
Gráfico 2 - Concentração sérica de T4 total antes e após a radioiodoterapia - São Paulo - 2013-2017	47
Gráfico 3 - Representação dos valores da mediana (linha horizontal dentro do quadrilátero), percentis de 25% e 75% (delimitação do quadrilátero), mínimos e máximos (extremidades das linhas verticais) dos valores séricos de T4 total após a radioiodoterapia – São Paulo – 2013-2017	49
Gráfico 4 - Representação dos valores da mediana (linha horizontal dentro do quadrilátero), percentis de 25% e 75% (delimitação do quadrilátero), mínimos e máximos (extremidades das linhas verticais) dos valores correspondentes a dose de iodo (mCi/ kg peso corporal) – São Paulo – 2013-2017	51
Gráfico 5 - Distribuição dos valores séricos de T4 total por grupo - São Paulo - 2013-2017	52
Gráfico 6 - Representação dos valores da mediana (linha horizontal dentro do quadrilátero), percentis de 25% e 75% (delimitação do quadrilátero), máximos e mínimos (extremidades das linhas verticais) dos valores séricos de creatinina antes e após a radioiodoterapia (A) e entre os grupos após radioiodoterapia (B) – São Paulo – 2013-2017	53
Gráfico 7 – Distribuição dos pacientes por grupo de acordo com valores de creatinina sérica após radioiodoterapia – São Paulo - 2013-2017	54
Gráfico 8 - Representação dos valores da mediana (linha horizontal dentro do quadrilátero), percentis de 25% e 75% (delimitação do quadrilátero), mínimos e máximos (extremidades das linhas verticais) dos valores séricos de ALT antes e após a radioiodoterapia (A) e entre os grupos após radioiodoterapia (B) – São Paulo – 2013	62

Gráfico 9 - Representação dos valores da mediana (linha horizontal dentro do quadrilátero), percentis de 25% e 75% (delimitação do quadrilátero), mínimo e máximo (extremidades das linhas verticais) dos valores séricos de fosfatase alcalina (FA) antes da radioidoterapia – São Paulo – 2013-2017	63
---	----

LISTA DE APÊNDICES

APÊNDICE A --	Ofício da Comissão Nacional de Energia Nuclear para licenciamento do serviço de radioiodoterapia na Clínica Veterinária VetMasters - São Paulo -2013-201.....	91
APÊNDICE B --	Dados individuais dos pacientes do grupo que recebeu metimazol previamente segundo a raça, idade e sexo - São Paulo - 2013-2017	93
APÊNDICE C --	Dados individuais dos pacientes do grupo que não recebeu metimazol previamente segundo a raça, idade e sexo - São Paulo - 2013-2017	94
APÊNDICE D -	Dados individuais dos pacientes do grupo que recebeu metimazol previamente de acordo com a dose de iodo (mCi), dose por peso corporal, valores séricos antes e após terapia com I-131 de T4 total, ureia, creatinina, ALT e FA antes da terapia com I-131 - São Paulo - 2013-2017	95
APÊNDICE E -	Dados individuais dos pacientes do grupo que não recebeu metimazol previamente de acordo com a dose de iodo (mCi), dose por peso corporal, valores séricos antes e após terapia com I-131 de T4 total, ureia, creatinina, ALT e FA antes da terapia com I-131 - São Paulo - 2013-2017	96
APÊNDICE F-	Estadiamento da DRC de acordo com a IRIS - International Renal Interest Society - São Paulo -2013-2017	97
APÊNDICE G-	Escore utilizado para escolha da dose de I-131 utilizada nos gatos hipertireoideos- São Paulo -2013-2017.....	98

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ALT- alanino aminotransferase

DRC- doença renal crônica

FA- fosfatase alcalina

GI- gastrintestinal

HPT- hipertireoidismo

I-131- iodo radioativo, radioiodo

mCi- milicurie

Mbq- megabecquerel

NAG- n-acetil glucosamidase urinária

RBP- proteína de ligação ao retinol

SC- subcutânea

SDMA- dimetilarginina simétrica

TFG- taxa de filtração glomerular

T3 – triiodotironina

T4 – tiroxina

T4L- T4 livre por diálise

IRIS- international renal interest society

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	21
1.1	ANATOMIA E FISIOLOGIA DA TIREÓIDE	22
1.2	DIAGNÓSTICO	24
1.3	TRATAMENTO	28
1.3.1	Tratamento Clínico	30
1.3.2	Tratamento Definitivo	32
1.3.2.1	Tireoidectomia	32
1.3.2.2	Terapia com Iodo Radioativo I-131 (RADIOIODOTERAPIA)	33
2	JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE	37
3	OBJETIVOS	40
3.1	OBJETIVO PRINCIPAL	40
3.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	40
4	MATERIAL E MÉTODOS	42
5	RESULTADOS	46
6	DISCUSSÃO	65
7	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	79
8	CONCLUSÃO	81
	REFERÊNCIAS	83
	APÊNDICES	91

Introdução

1 INTRODUÇÃO

O hipertireoidismo (HPT) é reconhecido como a endocrinopatia mais comum em gatos (MOONEY, 2002; NORSWORTHY et al., 2002) a partir de sete anos de idade (RECHE-JR et al., 2007; SOUZA et al., 2007; FARIA et al., 2013). Sua ocorrência está associada à produção excessiva de tiroxina (T4) e de triiodotironina (T3) pelas glândulas da tireóide (MOONEY, 2002; CRYSTAL; NORSWORTHY, 2004). Os gatos acometidos por hipertireoidismo podem apresentar hiperplasia adenomatosa funcional (adenoma), hiperplasia multinodular ou carcinoma de tireóide. Estima-se que essa disfunção endócrina seja relacionada à ocorrência de adenocarcinoma de tireóide somente entre 1% a 4% dos pacientes (JONES; HUNT; KING, 2000; MOONEY, 2002; CRYSTAL; NORSWORTHY, 2004; GUNN-MOORE, 2005; MEEKING, 2005).

Considerado uma causa importante de morbidade em gatos em diversos países, o hipertireoidismo vem ganhando cada vez mais importância. Seu diagnóstico tem aumentado de forma insidiosa desde o primeiro relato em 1979 (CHUN et al., 2002), não somente pelo aprimoramento das técnicas diagnósticas ao longo dos anos, como também pela maior expectativa de vida dos gatos, maior demanda por serviços especializados em medicina felina e pelo maior interesse dos profissionais em se atualizar.

Reconhecido por sua natureza multissistêmica progressiva, o HPT pode resultar em manifestações clínicas comuns à de outras doenças, em razão do acometimento indireto de outros órgãos. Por esse motivo, a realização da palpação cervical e de testes bioquímicos são indicados em todos os gatos tidos como suspeitos durante o exame físico, considerando o hipertireoidismo como diagnóstico diferencial para doenças que cursam com alterações comportamentais e neurológicas, vômito, diarreia, poliúria, polidipsia e polifagia, principalmente quando associada à perda de peso. Há possibilidade de retorno ao estado eutireoideo e de reverter as alterações sistêmicas ocasionadas pela produção hormonal tireoidiana exacerbada. Para isto, é importante realizar o reconhecimento precoce da doença, avaliar qual é o tratamento ideal para cada paciente e instituir a terapia.

1.1 ANATOMIA E FISIOLOGIA DA TIREÓIDE

A tireóide normal dos felinos consiste em dois lobos adjacentes ao quinto ou sexto anel traqueal, em posição caudal à laringe, podendo ser encontrado tecido tireoidiano ectópico em região cervical caudal e no mediastino. A paratireóide externa localiza-se na fáscia, comumente no pólo cranial de cada lobo tireoidiano. No interior de cada um dos lobos encontram-se as glândulas paratireóideas internas, não visualizadas macroscopicamente (CRYSTAL; NORSWORTHY, 2004).

A tireóide é a única glândula endócrina que acumula seu produto de secreção (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1999). Cada um dos lobos é formado por células parafoliculares ou células C (produtoras de calcitonina) e por células epiteliais cubóides ou foliculares que revestem folículos circulares repletos de colóide, que, por sua vez é constituído por glicoproteínas de alto peso molecular chamadas tireoglobulina, onde ocorre a síntese dos hormônios tireoidianos (GUYTON, 2011).

A biotransformação do iodo em iodeto no trato gastrointestinal (TGI) precede a síntese e liberação dos hormônios tireodianos. O iodeto é transportado da circulação sanguínea até o lúmen folicular, onde é oxidado pela enzima iodeto peroxidase na forma oxidada do iodo (iodo nascente), capaz de se ligar ao aminoácido tirosina. A organificação do iodo, i.e. sua ligação a radicais tirosila da tireoglobulina para formar a monoiodotirosina (uma molécula de iodo - MIT) e diiodotirosina (duas moléculas de iodo - DIT) ocorre no colóide. Resíduos de iodotirosinas se acoplam uns aos outros, tendo como principal produto hormonal a molécula de tiroxina (T4), formada quando duas moléculas de diiodotirosina se unem. Uma outra possibilidade é o acoplamento de uma molécula de monoiodotirosina a uma molécula de diiodotirosina, formando a triiodotironina (T3) (Figura 1). Após o final da síntese de hormônios, cada molécula de tireoglobulina contém cerca de 30 moléculas de tiroxina e algumas de triiodotironina. Quando estimuladas pelo TSH, as células foliculares captam o colóide por pinocitose e, mediante a clivagem da tireoglobulina, o T3 e o T4 são liberados das células foliculares em capilares perifoliculares, ingressando na circulação sanguínea ligados principalmente à globulina ligadora de tiroxina (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1999; JONES; HUNT; KING, 2000; CUNNINGHAM, 2004; GUYTON; HALL, 2011). Na circulação, mais de 99% do T4 é conjugado com

proteínas e menos de 1% se encontra na forma livre. A porção conjugada proporciona um reservatório hormonal ao plasma e aos tecidos. A maior parte da formação de T3 ocorre fora da glândula tireóide, pela desiodação do T4. Apesar de estar em uma concentração muito menor no soro, o T3 é três a cinco vezes mais potente que o T4 (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1999; MOONEY; FEEMAN, 2006).

Figura 1 - Representação esquemática das moléculas de tiroxina (T4) e triiodotironina (T3) - São Paulo - 2017

O controle da produção hormonal da tireóide é realizado pelo eixo hipotálamo-hipófise-tireoidiano por um mecanismo de *feedback* negativo. O hormônio liberador da tireotropina (TRH) sintetizado no hipotálamo estimula a hipófise anterior a produzir e secretar o hormônio estimulador da tireóide (TSH), responsável por aumentar a iodização da tirosina nas células foliculares da tireóide, desencadeando a produção de T3 e T4 e pela proteólise da tireoglobulina já armazenada no folículo, resultando no aumento da liberação dos hormônios tireoidianos para o sangue (Figura 2) (CUNNINGHAM, 2004; MOONEY; FEEMAN, 2006; MOONEY; PETERSON, 2009). O aumento de T3 e T4 circulantes inibe a síntese de TSH, estabelecendo assim o equilíbrio (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1999; JONES; HUNT; KING, 2000; CUNNINGHAM, 2004). Nos gatos hipertireoideos ocorre secreção autônoma excessiva de hormônios da tireóide em decorrência do funcionamento anormal da glândula (MOONEY; PETERSON, 2009).

Figura 2 - Representação esquemática do eixo hipotálamo-hipófise-tireoidiano - São Paulo – 2017

Legenda:.. Observa-se em 1 secreção de TRH pelo hipotálamo e estimulação da hipófise anterior a sintetizar e secretar TSH (2). O TSH age nas células da tireóide estimulando a organificação do iodo (acoplamento do iodo nascente à tirosina da tireoglobulina) e produção de T3 e T4 (3). A proteína ligadora de tiroxina (TGB) é responsável pela passagem dos hormônios tireoidianos para a corrente sanguínea (4). O aumento de T3 e T4 circulantes realizam feedback negativo no hipotálamo e na hipófise anterior (5). Nos gatos hipertireóides a secreção de TSH é suprimida, mas, ocorre produção autônoma excessiva de hormônios tireoidianos.

1.2 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de hipertireoidismo é possível a partir de informações obtidas no histórico e anamnese do paciente e de alterações encontradas na palpação das tireóides e em testes laboratoriais (PETERSON, 2006). A cintilografia permite a identificação de áreas de tecido tireoidiano hiperfuncional ectópico (BROOME, 2006; HARVEY et al., 2009; PETERSON; BROOME, 2015), porém, não está disponível para uso em animais no Brasil.

No exame físico, a palpação do aumento de um ou ambos os lobos da tireóide é o achado mais frequente, podendo ocorrer em até 95% dos gatos hipertireóides (NORSWORTHY et al., 2002; CRYSTAL; NORSWORTHY, 2004;

HARVEY et al., 2009). Pode haver hipertrofia lobar unilateral (aproximadamente 30% dos pacientes) ou bilateral (aproximadamente 70% dos pacientes) (MOONEY, 2002; PETERSON, 2006). Existe correlação positiva entre aumento dos lobos tireoidianos e elevação anormal do T4 total sanguíneo (NORSWORTHY et al., 2002). Embora não seja possível nenhuma conclusão definitiva sobre o estado funcional da tireóide com base em seu tamanho, a probabilidade do diagnóstico de hipertireoidismo aumenta à medida que ocorre aumento do tamanho da glândula (BORETTI et al., 2009). Contudo, o risco de hipertrofia de tecidos ectópicos não pode ser descartado. Em alguns casos ocorre deiscência caudal de lobos tireoidianos e dessa forma eles não são detectados em sua localização habitual (NORSWORTHY et al., 2002; CRYSTAL; NORSWORTHY, 2004; NAAN et al., 2006; HARVEY et al., 2009). Faria et al. (2013) não encontraram nenhuma alteração diante a palpação cervical em mais da metade dos gatos hipertireoideos estudados (26/51 gatos), entretanto, esse achado foi relacionado ao diagnóstico precoce de HPT. De forma inversa, é possível ocorrer hiperplasia adenomatosa da tireóide em gatos eutireoideos. Assim, nem sempre o aumento do tamanho da glândula é indicativo de hipertireoidismo (NORSWORTHY et al., 2002; CRYSTAL; NORSWORTHY, 2004).

Em quase 30% dos gatos com hipertireoidismo, a concentração de T3 circulante total fica dentro do intervalo de referência. Dessa forma, a mensuração sérica de T4 total é utilizada para confirmar o diagnóstico de hipertireoidismo (PETERSON; MELIAN; NICHOLS, 2001; CRYSTAL; NORSWORTHY, 2004; MOONEY; FEEMAN, 2006). Quando o seu valor está aumentado, o resultado é extremamente específico para o diagnóstico (PETERSON, 2006).

As dificuldades para o diagnóstico de hipertireoidismo ocorrem quando o paciente apresenta manifestações clínicas e alterações sugestivas da doença, como p.e. aumento de um ou ambos lobos tireoidianos durante a palpação cervical e o T4 total não se encontra elevado (PETERSON et al., 1990; PETERSON; BECKER, 1995; CHUN et al., 2002; MOONEY; FEEMAN, 2006). De fato, cerca de 10% dos gatos hipertireoideos apresentam o T4 total dentro dos valores de referência em uma primeira avaliação. Diante este fato, recomenda-se a realização de nova mensuração hormonal após três a seis semanas em pacientes com a suspeita da doença (MOONEY; FEEMAN, 2006) ou a mensuração dos valores séricos de T3, T4 livre por diálise (T4L) e do hormônio estimulante da tireóide

(TSH). Para confirmação do diagnóstico espera-se encontrar valores acima do limite superior de referência para o T3 e/ou T4L e a concentração sérica de TSH menor que 0,03 ng/mL ou indetectável (PETERSON et al., 1990; PETERSON; MELIAN; NICHOLS, 2001; MEEKING, 2005; WAKELING et al., 2008; PETERSON, 2014; PETERSON; BROOME; RISHNIW, 2015). No entanto, ainda não se deve descartar o diagnóstico de hipertireoidismo quando encontrados resultados dentro dos intervalos de referência, uma vez que podem ocorrer flutuações das concentrações hormonais circulantes ao longo do dia e com diferentes intensidades entre os dias ou supressão das concentrações de T4 total decorrente de enfermidades concomitantes não tireoidianas tais como diabetes melitus, neoplasias, hepatopatia e outras afecções crônicas (PETERSON; GAMBLE, 1990; SALISBURY, 1991; PETERSON; MELIAN; NICHOLS, 2001; MOONEY; FEEMAN, 2006). A própria DRC pode ocasionar diminuição das concentrações de T4 total por efeitos centrais e por alterações no metabolismo de hormônios periféricos e de proteínas de ligação aos hormônios tireodianos (PETERSON; GAMBLE, 1990; VAN HOEK; DAMINET, 2009).

O aumento da produção hormonal tireoidiana responde pela maioria das características clínicas exibidas, contudo, é necessário realizar exames adicionais em associação a anamnese e ao exame físico devido aos efeitos deletérios indiretos do hipertireoidismo em outros órgãos (MOONEY; FEEMAN, 2006). A gravidade da doença depende de fatores como tempo decorrido desde o início da afecção, capacidade individual do paciente em lidar com o excesso de hormônios circulantes, se relacionando também com a presença ou ausência de anormalidades intercorrentes em outros sistemas orgânicos. Puig, Cattin e Seth (2015) encontraram alterações ultrassonográficas sugestivas de outras doenças em 17 de 94 gatos avaliados (18%) sendo o linfoma (5/17) e as enteropatias crônicas (4/17) os mais representativos. Assim, é necessário considerar o hipertireoidismo como parte do diagnóstico diferencial de inúmeras manifestações clínicas das quais, a perda de peso em associação à polifagia é bastante característica (GUNN-MOORE, 2005; MOONEY; FEEMAN, 2006; SOUZA et al., 2007; PETERSON, 2014).

Outras alterações devem ser investigadas como o vômito, diarreia, poliúria e/ou polidipsia, mudança de comportamento e hiperatividade (CRYSTAL; NORSWORTHY, 2004; FARIA et al., 2013). Menos de 10% dos gatos desenvolvem

hipertireoidismo apático apresentando letargia, depressão e anorexia ao invés de hiperatividade e polifagia (PETERSON et al., 1983; MOONEY; PETERSON, 2009). Contudo, nestes casos deve-se levar em consideração a gravidade da tireotoxicose e a ocorrência de doenças não tireoidianas concomitantes, como p.e. as neoplasias, que podem resultar em sintomas semelhantes (MOONEY; PETERSON, 2009). Existe também a possibilidade da ocorrência de tireotoxicose aguda "*thyroid storm syndrome*", resultando em um quadro emergencial que exige intervenção imediata. A retirada abrupta de metimazol ou outros fármacos antireoidianos, a suplementação exagerada de hormônios tireoidianos, a tireoidectomia e a radioiodoterapia tem sido considerados fatores predisponentes. Nesses casos, as principais manifestações clínicas encontradas são taquipnéia, taquicardia, hipertermia, ausculta com crepitação, sopro e arritmia cardíaca, cegueira súbita, fraqueza muscular, ventroflexão do pescoço e anormalidades neurológicas (WARD, 2007).

Aproximadamente 90% dos gatos hipertireoideos apresentam aumento da atividade sérica de pelo menos uma das enzimas hepáticas (PETERSON et al., 1983; GUNN-MOORE, 2005; MOONEY; FEEMAN, 2006; WARD, 2007; MOONEY; PETERSON, 2009). Gunn-Moore (2005) encontrou elevação das concentrações séricas de fosfatase alcalina (FA) e alanina aminotransferase (ALT) em aproximadamente 62% e 85% dos casos, respectivamente. Contudo, tais alterações são facilmente revertidas após o tratamento (MOONEY; FEEMAN, 2006).

O aumento da taxa de filtração glomerular proveniente do hipermetabolismo em associação ao intenso catabolismo proteico muitas vezes é responsável por mascarar o diagnóstico de doença renal crônica (DRC) concomitante (CRYSTAL; NORSWORTHY, 2004; MOONEY et al., 2006). A tireotoxicose induz a perda de massa muscular em gatos hipertireoideos e, por ser derivada da renovação muscular e dependente da filtração glomerular, a creatinina se torna hipoestimada (VAN HOEK; DAMINET, 2009). A ureia sanguínea pode estar aumentada em gatos hipertireoideos em decorrência do próprio catabolismo proteico ou como consequência da polifagia e maior ingestão proteica (MOONEY; FEEMAN, 2006), contudo, também pode estar diminuída como consequência do aumento da taxa de filtração glomerular (TFG) (DIBARTOLA et al., 1996). É difícil prever quais gatos apresentarão azotemia após o tratamento do hipertireoidismo. Os parâmetros pré tratamento utilizados na rotina clínica são úteis, entretanto, não podem prever de

forma consistente sobre o risco de azotemia iminente. Peterson et al. (2017) pesquisaram sobre a possibilidade da utilização da dimetilarginina simétrica (SDMA) (um marcador precoce de disfunção renal que independe da TFG), como fator preditor da progressão da doença renal crônica após tratamento de gatos hipertireoideos, porém, sem sucesso.

É provável que gatos com as concentrações de creatinina e T4 total na variação superior do intervalo de referência tenham hipertireoidismo e DRC. Nesses casos, níveis de TSH baixos ou indetectáveis conduzem ao diagnóstico (WAKELING et al., 2008).

A ocorrência de eritrocitose e macrocitose não é incomum, podendo ser ocasionadas pelo maior consumo de oxigênio pelas células ou pela ação direta dos hormônios tireoidianos na medula óssea (MOONEY, 2001). Também podem ocorrer alterações relacionadas ao sistema cardiovascular tais como a hipertensão arterial sistêmica e hipertrofia ventricular e de septo interventricular (CRYSTAL; NORSWORTHY, 2004; SOUZA et al., 2007; FARIA et al., 2013), conferindo ao clínico o desafio de diferenciação entre cardiomiopatia tireotóxica e cardiomiopatia hipertrófica.

1.3 TRATAMENTO

Existem quatro possibilidades de tratamento para o hipertireoidismo: o uso de dieta terapêutica e de fármacos antitireoidianos (associados apenas como forma de controle da doença), a terapia com iodo radioativo I-131 (radioiodoterapia) e a tireoidectomia, consideradas definitivas e curativas (TREPANIER, 2006).

A escolha da terapia deve ser individualizada, levando-se em consideração fatores como a idade do paciente, gravidade da tireotoxicose, presença de doenças sistêmicas concomitantes, possibilidade de foco ectópico hiperplásico, riscos de complicações e efeitos colaterais e aceitação do tratamento pelo proprietário (BICHARD; PETERSON; JACOBSON, 1984; MOONEY, 2001; TREPANIER, 2006; HARVEY et al., 2009; PUIG; CATTIN; SETH, 2015).

A DRC e o hipertireoidismo são comorbidades comuns em gatos idosos (DIBARTOLA et al., 1987; STOCK et al., 2017, no prelo)¹. Quaisquer das opções de tratamento para o hipertireoidismo podem resultar em alteração da função renal, devido a redução do fluxo plasmático renal e da taxa de filtração glomerular (TFG) ao ser restabelecido o estado eutireoideo (GRAVES et al., 1994; PETERSON; BECKER, 1995; BECKER et al., 2000; CRYSTAL; NORSWORTHY, 2004; GUNN-MOORE, 2005; STOCK et al., 2017, no prelo)². A TFG e a creatinina plasmática descrevem uma relação inversa em gatos hipertireoideos tanto antes como após o tratamento para hipertireoidismo (GRAVES et al., 1994; BECKER et al., 2000; VAN HOEK et al., 2008; STOCK et al., 2017, no prelo)³. Contudo, a doença renal pode progredir no paciente não tratado (LANGSTON; REINE, 2006; SYME, 2007; LAPOINTE et al., 2008; VAN HOEK; DAMINET, 2009; VAN HOEK et al., 2009) e se manter silenciosa em decorrência do hipermetabolismo.

O hipotireoidismo iatrogênico, quando presente, pode ser resultante da realização de tireoidectomia bilateral, tratamento com iodo radioativo ou doses excessivas de fármacos antitireoidianos (NELSON; COUTO, 2006; WILLIAMS; ELLIOT; SYME, 2010). É comum haver uma queda transitória das concentrações séricas de T4 por algumas semanas, sem manifestações clínicas de hipotireoidismo. Na maioria desses gatos a concentração de TSH permanece dentro ou acima do intervalo de referência (PETERSON; BECKER, 1995; WILLIAMS et al., 2010; WILLIAMS; ELLIOT; SYME, 2014). A indicação de suplementação hormonal ocorre quando os níveis de T4 total permanecem persistentemente baixos após seis meses do tratamento, diante a concentrações séricas elevadas de TSH e da identificação de manifestações clínicas de hipotireoidismo como letargia, ganho de peso marcante, seborréia seca e má qualidade do pelo (PETERSON; BECKER, 1995; CRYSTAL; NORSWORTHY, 2004). Deve-se considerar também a possibilidade de suplementação hormonal em gatos com comprometimento renal exacerbado em que a resistência vascular periférica aumentada e o débito cardíaco reduzido causam diminuição acentuada da TFG (VAN HOEK; DAMINET, 2009).

^{1,2,3}STOCK, E.; DAMINET, S.; PAEPE, D.; BURESOVA, E.; VANDERMEULEN, E.; SMETS, P.; DUCHATEAU, L.; SAUNDERS, J. H.; VANDERPERREN, K. Evaluation of Renal Perfusion in Hyperthyroid Cats before and after Radioiodine Treatment. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, p.1-6, oct, 2017. (no prelo).

Os principais fatores relacionados à tratamentos mal sucedidos em um estudo para pesquisa de focos tireoidianos ectópicos em gatos foram: dificuldade do proprietário em realizar a medicação, persistência ou recorrência do hipertireoidismo após tireoidectomia, dificuldade de estabilização da doença com tratamento medicamentoso, efeitos colaterais do tratamento médico com metimazol, aumento exacerbado das glândulas tireoidianas e a ocorrência de carcinoma (HARVEY et al., 2009).

1.3.1 Tratamento Clínico

O tratamento clínico é realizado com fármacos antitireoidianos dos quais o metimazol é considerado o de eleição. Apesar de não promover a redução do tamanho da glândula e de não afetar a captação de iodo, a ação do metimazol é de bloquear a síntese dos hormônios da tireóide por meio da inibição das reações catalisadas pela peroxidase, podendo ser utilizado apenas como forma de controle da doença (PETERSON; KINTZER, 1988; CRYSTAL; NORSWORTHY, 2004; TREPANIER, 2006).

O metimazol não inibe a liberação do hormônio tireoidiano pré-formado, o que explica o fato de as concentrações séricas de T4 total normalizarem completamente somente em duas a quatro semanas após a sua instituição (PETERSON; KINTZER, 1988). Quando for indicado tratamento posterior com iodo radioativo, há indicação de suspender o metimazol previamente (TURREL et al., 1984; PETERSON; BECKER, 1995; MOONEY; FEEMAN, 2006; PETERSON, 2006; TREPANIER, 2006), visto sua associação com a diminuição da meia vida do I-131 dentro da tireóide, tendo consequentemente menor efeito (TURREL et al., 1984). Apesar da possibilidade do metimazol controlar o hipertireoidismo em mais de 90% dos gatos que toleram o fármaco, seu efeito é dose dependente (PETERSON; KINTZER, 1988; TREPANIER et al., 2003; PETERSON, 2006), havendo necessidade de fracionamento da dose, com administração do fármaco por via oral ou transdérmica, pelo menos a cada 12 horas para uma melhor resposta do paciente. Trepanier et al. (2003) realizaram um estudo com 40 gatos hipertireoideos em que a dose de 5mg uma vez ao dia foi menos efetiva do que a

dose fracionada (2,5 mg q. 12 horas). Após duas semanas de tratamento com dose única diária, 54% dos gatos se tornaram eutireoideos, ao passo que 87% dos gatos tratados com dose fracionada tiveram êxito no tratamento. É improvável obter um resultado efetivo com intervalo entre doses maior que 24 horas, pois, as concentrações séricas de T4 total aumentam para valores pré-tratamento dentro de 48 horas após a interrupção do metimazol (PETERSON; KINTZER, 1988). Ademais, para manter o equilíbrio hormonal, o uso do fármaco não pode ser descontinuado, devendo ser administrado por toda a vida do animal.

A maior parte dos gatos hipertireoideos apresenta algum tipo de resposta favorável ao metimazol. No estudo de Peterson e Kintzer (1988) com 262 gatos, menos de 1% dos gatos foram refratários ao fármaco. A causa mais comum de falha na terapia com metimazol é o desenvolvimento de efeitos colaterais que requerem a sua descontinuação (PETERSON; KINTZER, 1988) como manifestações gastiintestinais, escoriação facial, discrarias sanguíneas (trombocitopenia, neutropenia), elevação da atividade sérica de enzimas hepáticas, coagulopatia e miastenia gravis (PETERSON; KINTZER, 1988; MOONEY, 2001; TREPANIER, 2006). Desta forma, são requeridos exames hematológicos periódicos para monitoração do paciente (PETERSON, 2006).

O tratamento com metimazol é indicado no pré-operatório de gatos gravemente enfermos a serem submetidos à tireoidectomia como tentativa de estabilização e redução de riscos inerentes à anestesia e cirurgia (SALISBURY, 1991; CRYSTAL; NORSWORTHY, 2004), como também para gatos hipertireoideos com azotemia pré-existente, em razão da possibilidade de avaliar a capacidade dos rins em condescender à redução da TFG ocasionada pela diminuição do T4 sérico de forma definitiva (DIBARTOLA et al., 1996; BECKER et al., 2000; CRYSTAL; NORSWORTHY, 2004; MEEKING, 2005; TREPANIER, 2006). Entretanto, o tratamento clínico com metimazol também resulta na diminuição da TFG na maioria dos gatos hipertireoideos levando ao desenvolvimento de azotemia (BECKER et al., 2000). O uso de baixas doses de L-tiroxina, de forma a manter o estado eutiroideo ou levemente hipertireoideo após o tratamento é uma alternativa para evitar a descompensação renal (GUNN-MOORE, 2005; RIENSCHKE; GRAVES; SCHAEFFER, 2008). Todavia, a validade de manter um gato em um estado ligeiramente hipertireoideo é questionável, uma vez que o hipertireoidismo não controlado, por si só, pode prejudicar a função renal (SYME, 2007; LAPOINTE et al.,

2008; VAN HOEK; DAMINET, 2009; VAN HOEK et al., 2009), além de seus efeitos deletérios em outros órgãos.

É importante levar em consideração que apesar do tratamento farmacológico inibir a secreção de hormônios tireoidianos, o tecido tireoidiano hiperfuncional continua a aumentar de tamanho, com possibilidade de transformação maligna ao longo do tempo (PETERSON; KINTZER, 1988; PETERSON; BROOME, 2012; PETERSON; BROOME, 2015; PETERSON; BROOME; RISHNIW, 2015).

1.3.2 Tratamento Definitivo

1.3.2.1 Tireoidectomia

A tireoidectomia unilateral ou bilateral consiste em uma possibilidade efetiva em gatos não acometidos por tecidos tireoidianos ectópicos hiperfuncionais (HARVEY et al., 2009). Apesar do caráter curativo, deve-se avaliar o risco de complicações cardíacas e metabólicas associadas à anestesia e cirurgia, visto a possibilidade de várias alterações fisiológicas decorrentes do excesso de hormônio tireoidiano circulante, sendo importante a estabilização prévia destes pacientes (BICHARD; PETERSON; JACOBSON, 1984; MEEKING, 2005; NAAN et al., 2006).

Em procedimento cirúrgico unilateral, a escolha da técnica é, em grande parte, irrelevante, pois, apenas uma glândula paratireóidea é necessária para manter a calcemia normal. Em casos bilaterais, a escolha da técnica deve priorizar e minimizar tanto os riscos de hipoparatireoidismo, quanto o risco de recorrência. A hipocalcemia constitui a complicação pós-operatória mais significativa, entre outras como a ocorrência de hemorragia, síndrome de horner, edema ou paralisia laríngea e alteração vocal, embora infrequentes (MOONEY; FEEMAN, 2006).

A tireoidectomia é indicada principalmente quando há suspeita de carcinoma de tireóide. Nesses casos, a complementação com a radioiodoterapia é indicada para o tratamento mais efetivo da doença (MOONEY; FEEMAN, 2006; PETERSON, 2006).

O risco do hipertireoidismo persistir ou recorrer é maior entre os gatos que tiveram apenas um lobo tireoidiano removido no momento da cirurgia, pois, a maioria dos gatos tem hiperplasia adenomatosa bilateral. Além disso, existe a possibilidade de que um ou ambos os lobos adenomatosos da tireóide tenham descendido ventralmente até a entrada da cavidade torácica, ou que o gato tenha tecido tireoideano hiperfuncional em locais ectópicos em que a tireoidectomia cirúrgica não seria possível (NAAN et al., 2006; PETERSON, 2006; HARVEY et al., 2009). É reconhecida a possibilidade de que aproximadamente um em cada cinco gatos com hipertireoidismo tenha mais de uma área de tecido tireoidiano hiperfuncional ectópico e/ou presença de tecido tireoidiano hiperfuncional intratorácico (HARVEY et al., 2009).

Existe o risco de recorrência de hipertireoidismo em até 5% dos gatos submetidos à tireoidectomia bilateral e em 20% dos gatos submetidos à tireoidectomia unilateral dentro do período de dois anos (CRYSTAL; NORSWORTHY, 2004).

1.3.2.2 Terapia com Iodo Radioativo I-131 (radioiodoterapia)

Dentre as possibilidades de tratamento do hipertireoidismo em gatos, a terapia com iodo radioativo (I-131) é considerada *gold standard* por conferir inúmeras vantagens em relação ao tratamento cirúrgico e medicamentoso. Trata-se de um procedimento efetivo, simples, seguro, não invasivo, com menores riscos de complicações, maior sobrevida associada e efeitos colaterais mínimos (PETERSON; BECKER, 1995; CRYSTAL; NORSWORTHY, 2004; MOONEY; FEEMAN, 2006; PETERSON, 2006; MOONEY; PETERSON, 2009), em que normalmente uma única dose administrada possibilita a destruição dos tecidos hiperfuncionais, sem alterar o tecido tireoidiano normal (GUNN-MOORE, 2005; MEEKING, 2005; MOONEY; FEEMAN, 2006). O iodo radioativo se concentra e destrói o tecido tireoidiano hiperativo, seja em sua localização cervical normal ou em locais ectópicos (PETERSON; BECKER, 1995; PETERSON, 2006).

É um tratamento particularmente útil para gatos com envolvimento bilateral da tireoide (encontrado em aproximadamente 70% dos gatos), gatos com tecido tireoidiano ectópico e para pacientes com carcinoma de tiróide. O tratamento com I-131 evita o inconveniente da administração diária oral de fármacosantitireoidianos bem como os efeitos colaterais comumente associados a esses medicamentos e evita os riscos e complicações perioperatórias associadas à anestesia e tireoidectomia (PETERSON, 2006; HARVEY et al., 2009). O I-131 pode ser empregado por via oral, subcutânea ou intravenosa. A via subcutânea é a de escolha por ser efetiva, mais simples de administrar, mais segura para manipulação e menos estressante aos gatos (MOONEY; FEEMAN, 2006). A única recomendação pré tratamento do I-131 é a de suspender as medicações anti-tireoidianas, uma a duas semanas antes da sua aplicação e a hospitalização pós terapêutica, que, pode atingir dois dias a quatro semanas, de acordo com os níveis de radioatividade atingidos (PETERSON; BECKER, 1995; CRYSTAL; NORSWORTHY, 2004; GUNN-MOORE, 2005; MOONEY; FEEMAN, 2006). A terapia com I-131 é disponibilizada apenas em instituições regulamentadas, havendo exigência para licenciamento especial, instalações adequadas de hospitalização, equipamentos de medicina nuclear e cumprimento das leis locais e estaduais de radioproteção (CRYSTAL; NORSWORTHY, 2004; MOONEY; FEEMAN, 2006; PETERSON, 2006).

Os efeitos colaterais associados ao tratamento com I-131 são raros e, quando presentes, normalmente são auto limitantes. O problema mais grave observado é a ocorrência de hipotireoidismo iatrogênico, encontrado em menos de 5% dos gatos (PETERSON; BECKER, 1995).

Se a doença renal se desenvolver, não é atribuída à radioiodoterapia mas ao fato de a função cardiovascular do gato se restabelecer à medida que os níveis de T4 séricos retornam ao normal, levando a diminuição da TFG e do fluxo sanguíneo renal (GRAVES et al., 1994; PETERSON; BECKER, 1995; STOCK et al., 2017, no prelo)⁴.

A cura do hipertireoidismo é geralmente permanente após a radioiodoterapia, com recidiva em menos de 5% dos casos. No estudo de Peterson e Becker (1995)

⁴STOCK, E.; DAMINET, S.; PAEPE, D.; BURESOVA, E.; VANDERMEULEN, E.; SMETS, P.; DUCHATEAU, L.; SAUNDERS, J. H.; VANDERPERREN, K. Evaluation of Renal Perfusion in Hyperthyroid Cats before and after Radioiodine Treatment. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, p.1-6, oct, 2017. (no prelo)

13/524 gatos (2,5%) se tornaram hipertireoideos após 1,1 a 6,5 anos do tratamento. Contudo, um novo diagnóstico de hipertireoidismo pode indicar o desenvolvimento de novos nódulos hiperplásicos ou neoplásicos ao invés de recorrência da doença tratada anteriormente.

Justificativa e Hipótese

2 JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE

Dentre as endocrinopatias descritas em felinos, o hipertireoidismo recebe particular relevância pelos efeitos deletérios sistêmicos do hipermetabolismo ocasionados pela produção hormonal tireoidiana exacerbada. Por constituir uma doença multissistêmica, o diagnóstico precoce é fundamental para possibilitar um prognóstico favorável. Quanto menor o tempo decorrido entre o início da afecção e a instituição do tratamento, menores serão os efeitos sistêmicos resultantes do excesso de hormônios tireoidianos circulantes (MOONEY; FEEMAN, 2006; HARVEY et al., 2009).

A cura do paciente é possível somente por meio de intervenção cirúrgica (diante a ausência de focos ectópicos) ou pela realização da radioiodoterapia (terapia com iodo radioativo I-131). A radioiodoterapia confere vantagens adicionais ao paciente pelo fato de se tratar de um procedimento não invasivo, isento de riscos anestésicos e de complicações pós-cirúrgicas, capaz de atuar em tecidos tireoidianos ectópicos além de se tratar de uma intervenção segura com a possibilidade de efeitos colaterais mínimos, facilmente controlados pelos proprietários. Comumente, uma única aplicação é suficiente para restabelecer o estado eutireoideo (MEEKING, 2005; PETERSON, 2006).

É frequente após o diagnóstico de hipertireoidismo a indicação de terapia antitireoidiana farmacológica como forma de triagem da susceptibilidade do paciente à descompensação renal após a realização de um tratamento definitivo (SYME, 2007; LAPOINTE et al., 2008; VAN HOEK; DAMINET, 2009; VAN HOEK et al., 2009; WILLIAMS; ELLIOT; SYME, 2014). Contudo, os estudos acerca do uso prévio de metimazol são controversos e não se sabe ao certo qual a sua interferência ou efeito de sua associação ao tratamento com I-131. Até o momento não há estudos comparando o estadiamento IRIS antes e após a radioiodoterapia entre gatos tratados e não tratados previamente com metimazol.

As hipóteses do presente estudo se relacionam à efetividade do tratamento com I-131, menor responsividade ao tratamento com I-131 dos gatos tratados

previamente por metimazol e a impossibilidade da triagem prévia com metimazol se correlacionar à menores alterações na função renal diante o tratamento com I-131.

Objetivos

3 OBJETIVOS

O presente estudo tem como objetivos:

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Avaliar a resposta ao tratamento com iodo radioativo (I-131) em gatos hipertireoideos.

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Comparar a resposta ao tratamento com iodo radioativo (I-131) de gatos hipertireoideos após um mês da realização da terapia, por meio dos níveis hormonais de T4 total entre dois grupos:

Grupo 1 - gatos tratados com terapia anti-tireoidiana prévia (metimazol)

Grupo 2 - gatos não tratados previamente com terapia anti-tireoidiana (metimazol)

- Avaliar a possibilidade do exame ultrassonográfico prever a descompensação renal após a radioiodoterapia.
- Avaliar se os gatos que fazem a triagem inicial com metimazol são menos propensos a descompensação renal após a radioiodoterapia, i.e. se a triagem com metimazol é mesmo capaz de detectar os gatos que irão piorar a função renal após o tratamento com I-131

Material e Métodos

4 MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo clínico retrospectivo, transversal e avaliados os prontuários de 60 gatos hipertireoideos atendidos ou encaminhados para a Clínica Veterinária VetMasters em São Paulo para terapia com iodo radioativo (I-131). O tratamento foi realizado em instalações de acordo com a regulamentação vigente para o estado de São Paulo, supervisionado por dois físicos e dois médicos com especialidade em medicina nuclear, sob a responsabilidade do Dr. Archivaldo Reche Jr., certificado pela Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN) para a realização do serviço - Apêndice A.

Para fins comparativos e avaliação das variáveis relacionadas à resposta ao tratamento com I-131 os animais foram divididos em dois grupos, o primeiro composto por 30 gatos tratados previamente com metimazol e o segundo composto por 30 gatos que não receberam terapia anti-tireoidiana prévia.

Como critérios de inclusão foram selecionados gatos submetidos à terapia com iodo radioativo I-131 (radioiodoterapia) que apresentaram em seus prontuários resultados de T4 total, alanina aminotransferase (ALT), ureia e creatinina no período imediatamente anterior ao tratamento com I-131 (com variação de dez dias), como também um mês após o tratamento com I-131. Foi critério de exclusão exames realizados por laboratórios diferentes. Uma mesma pessoa realizou uma única aplicação de I-131 em todos os gatos por via subcutânea. A dose administrada variou entre 2mCi a 4,10mCi, sendo definida individualmente, de acordo com a gravidade das manifestações clínicas, acometimento glandular (aumento unilateral ou bilateral), tamanho estimado da hiperplasia e magnitude do aumento dos valores de T4 total (PETERSON; BECKER, 1995). Compilou-se os dados disponíveis acerca do exame ultrassonográfico antes da aplicação do I-131. Os valores de referência da concentração sérica de creatinina utilizados foram os estabelecidos pela IRIS - *International Society Renal Interest*. Os estágios da DRC também foram definidos conforme designado pela IRIS. O parâmetro utilizado para caracterizar a descompensação renal foi a progressão de estágio da DRC após a terapia com I-131 – Apêndices B, C, D, E, F, G.

A administração de metimazol foi interrompida com duas semanas de antecedência à aplicação de I- 131 nos gatos tratados previamente com o fármaco.

O intervalo de referência de T4 total sérico utilizado foi de 1,5-4,0 µg/dL (CRYSTAL; NORSWORTHY, 2004). Foram considerados hipertireioides os gatos que apresentaram manifestações clínicas compatíveis com a doença e T4 total sérico acima de 4µg/dL.

No que tange a análise estatística, as variáveis categorias foram avaliadas por grupo e apresentadas as frequências absolutas (n) e relativas (%).

As variáveis numéricas foram analisadas descritivamente por grupo para determinação da média (dados paramétricos / distribuição normal), mediana (dados não paramétricos / distribuição não normal), desvios-padrão, erro-padrão, limite inferior (LI) e limite superior (LS) do intervalo de confiança da média, com 95% de confiança, mínimo e máximo.

Considerando-se as análises univariadas, as variáveis foram inicialmente submetidas ao teste de Kolmogorov-Smirnov, para verificação da normalidade.

Para comparação de amostras dependentes (antes e após o tratamento com I-131), os valores de T4 total sérico, ALT e estadiamento IRIS da DRC foram submetidos ao teste de Wilcoxon (não paramétrico), devido à distribuição não normal. O teste pareado t de student (paramétrico) foi utilizado para comparação das médias dos valores de ureia e creatinina, antes e após o tratamento devido a distribuição normal.

No que tange as análises de componentes independentes, i.e. entre os grupos de estudo, utilizou-se A NOVA e o Teste de Tukey para comparação das médias entre os grupos das variáveis paramétricas (distribuição normal). Para as variáveis não paramétricas ou com distribuição não-normal utilizou-se o teste de Mann-Whitney para comparação das medianas entre os grupos.

Considerando-se as análises multivariadas, realizou-se a análise dos componentes principais para a identificação das variáveis relacionadas a resposta à terapia com I-131 (magnitude de T4 total após o tratamento), níveis de creatinina após a radioiodoterapia e progressão do estágio IRIS incluindo a raça, a idade, o sexo, o tratamento prévio com metimazol, a dose de iodo utilizada (mCi), o peso corporal (kg), a dose (mCi/peso), o T4 total antes do tratamento, a ureia e creatinina

antes do tratamento, a presença de alteração ultrassonográfica antes do tratamento e o estágio IRIS da DRC antes do tratamento.

A análise de regressão de COX foi realizada para avaliar a independência desses fatores em relação a resposta à radioiodoterapia e à descompensação renal.

A correlação de Pearson foi utilizada para testar a associação dos componentes à resposta a radioiodoterapia.

O teste qui-quadrado foi realizado para comparar a ocorrência de descompensação renal (progressão no estágio IRIS) entre os grupos.

Foram consideradas significativas as diferenças com $p < 0,05$.

Os pacotes estatísticos utilizados foram o Graph Pad Prism, versão 6.0 e o software Stata, versão 12.0.

Resultados

5 RESULTADOS

A amostra constitui-se de 60 gatos submetidos ao tratamento com iodo radioativo (I-131) que atenderam os critérios da pesquisa:

- Grupo 1: gatos tratados previamente com metimazol (n=30);
- Grupo 2: gatos que não receberam tratamento prévio ao I-131 (n=30).

As fêmeas constituíram 60% dos pacientes avaliados (36/60). Os gatos sem definição racial foram os mais frequentes, representando 81,6% da população estudada (49/60). Dos gatos restantes, seis eram siameses, quatro eram persas, e um era exótico. A média de idade dos gatos nos dois grupos foi de 13 anos e sete meses (7,8 anos a 19,4 anos) ($p=0,08$). Trinta gatos tinham 14 anos a 19,4 anos, 28 gatos tinham 10,6 anos a 13,6 anos. Somente dois de 60 gatos tinham idade inferior a 10 anos (sete anos e oito meses e oito anos e três meses, respectivamente) - Gráfico 1.

Gráfico 1 - Distribuição de idade por grupo – São Paulo - 2013-2017

Na tabela 1 encontram-se as medidas descritivas da variável numérica T4 total, independente do grupo avaliado.

Tabela 1 - Medidas descritivas da variável numérica T4 total independente do grupo avaliado – São Paulo - 2013-2017

Variável	N	Média	Intervalo de confiança da média, com 95% de confiança		Mediana	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	p (Teste de comparação de médias)	
			Limite Inferior	Limite Superior						
T4 (1,5-4,0 µg/dL)	Antes do tratamento	60	11,23	9,94	12,53	10,38a	5,01	3,88	22,97	p < 0,0001 (Wilcoxon)
	Depois do Tratamento	60	3,72	2,63	4,80	2,29b	4,21	0,31	20,37	

As letras a e b, referem-se a diferenças nos testes estatísticos

Os valores séricos de T4 total reduziram de forma significativa, com mediana 4,5 vezes menor após a terapia com iodo radioativo (I-131), i.e. 10,38mg/dL vs. 2,29 mg/dL (p<0,0001).

No gráfico 2 estão representados os valores de T4 total antes e após a terapia com I-131, independente do grupo avaliado.

Gráfico 2 - Concentração sérica de T4 total antes e após a radioiodoterapia - São Paulo - 2013-2017

Na tabela 2 encontram-se representados os valores equivalentes as medidas descritivas das variáveis T4 total antes e após administração de I-131 por grupo, peso (kg), dose de iodo aplicada (MCi), dose de iodo aplicada (mCi/ kg), em cada grupo avaliado – São Paulo - 2013-2017

Tabela 2 - Medidas descritivas das variáveis numéricas T4 total antes e após administração de I-131, peso (kg), dose de iodo aplicado (MCi), dose de iodo aplicado (mCi/ kg), em cada grupo avaliado – São Paulo - 2013-2017

Variável	Grupo	N	Média	Intervalo de confiança da média, com 95% de confiança		Mediana	Desvio-Padrão	Mínimo	Máximo	Valor p
				Limite Inferior	Limite Superior					
T4 Antes I-131	Com Metimazol	30	12,33	10,46	14,20	11,87	5,00	4,22	22,97	p = 0,2 (Tukey)
	Sem Metimazol	30	10,13	8,32	11,94	8,89	4,84	3,88	21,67	
T4 Após I-131	Com Metimazol	30	4,73	2,89	6,58	3,20a	4,94	0,31	20,4	p = 0,04 (Mann-Whitney)
	Sem Metimazol	30	2,70	1,55	3,85	1,82b	3,07	0,41	13,06	
Peso (kg)	Com Metimazol	24	2,951a	2,627	3,275	2,760	0,767	1,600	4,500	p = 0,06 (Tukey)
	Sem Metimazol	27	3,803a	3,356	4,250	3,800	1,130	2,100	6,300	
Dose de iodo (mCi)	Com Metimazol	30	3,08a	2,87	3,29	3,00	0,57	2,00	4,10	p = 0,1 (Tukey)
	Sem Metimazol	30	2,70a	2,54	2,87	2,61	0,44	2,00	4,06	
mCi/peso	Com Metimazol	24	1,10	0,92	1,29	1,02a	0,43	0,51	2,55	p = 0,002 (Mann-Whitney)
	Sem Metimazol	27	0,78	0,66	0,90	0,71b	0,29	0,35	1,55	

Os grupos se mostraram homogêneos diante a avaliação do T4 total antes da terapia com I-131 (p=0,2). As médias encontradas foram 12,33µg/dL no grupo de

gatos em que o metimazol foi administrado e 10,13µg/dL no grupo não tratado anteriormente com metimazol. Após a terapia com I-131, os valores se divergiram de forma significativa em que o grupo não tratado com metimazol apresentou valores menores de T4 total sérico, i.e., 1,82 µg/ dL em comparação a 3,20µg/dL ($p=0,04$). O peso dos gatos e a dose de iodo não se diferiram entre os grupos. Mas, a dose de iodo radioativo (I131) por quilograma de peso corporal foi maior no grupo de gatos que recebeu metimazol em relação ao grupo não tratado anteriormente, com medianas de 1,02 mCi vs. 0,71 mCi, respectivamente ($p=0,002$).

Gráfico 3 - Representação dos valores da mediana (linha horizontal dentro do quadrilátero), percentis de 25% e 75% (delimitação do quadrilátero), mínimos e máximos (extremidades das linhas verticais) dos valores séricos de T4 total após a radioiodoterapia – São Paulo – 2013-2017

Na tabela 3 estão descritas as frequências de resposta à terapia com I-131 encontradas por grupo. No gráfico 4 estão representados os valores das medianas, percentis de 25% e 75%, mínimos e máximos das doses de I-131 / peso corporal em cada grupo avaliado e no gráfico 5 encontra-se a distribuição de T4 sérico por grupo.

Tabela 3 - Frequência (%) de distribuição de resposta ao tratamento com iodo radioativo (I-131) considerando o T4 total – São Paulo - 2013-2017

Categorias de acordo com a magnitude do T4 total em relação ao intervalo de referência depois iodo	Grupo		Total
	Metimazol	Não metimazol	
N (1,5 - 4,0 µg/dL) % em Grupo	10 41,7% 33,3%	14 58,3% 46,7%	24 100% 40%
N ≥ 4,0 % em Grupo	12 75% 40%	4 25% 13,3%	16 100% 26,7%
N < 1,5 % em Grupo	8 40% 26,7%	12 60% 40%	20 100% 33,3%
Totalpor grupo	30 100%	30 100%	60 100%

Do total de 60 gatos, 24 gatos (40%) apresentaram valores de T4 total sérico dentro do intervalo de referência (1,5 - 4µg/dL), 20 gatos (33,3%) apresentaram T4 total abaixo do limite inferior da normalidade e 16 gatos (26,7%) apresentaram valores de T4 total acima do limite superior de referência trinta dias após a terapia com I-131.

Dos 30 gatos do grupo que recebeu metimazol previamente à radioiodoterapia, dez gatos (33,3%) apresentaram valores de T4 sérico dentro do intervalo de referência, oito gatos (26,7%) apresentaram o T4 total sérico abaixo dos valores de referência e 12 gatos (40%) apresentaram valores de T4 total sérico acima da referência. Considerando o total de 60 gatos, 41,7% tiveram sucesso no tratamento (n=24), 40% tiveram o T4 total sérico abaixo dos valores de referência (n=20) e 75% apresentaram valores de T4 total sérico acima do limite superior da referência (n=16).

Dos 30 gatos que não receberam terapia medicamentosa prévia, 14 gatos (46,7%) apresentaram valores de T4 total sérico dentro do intervalo de referência, 12 gatos (40%) apresentaram o T4 total sérico abaixo dos valores de referência e quatro gatos (13,3%) apresentaram valores de T4 total sérico acima do limite superior da referência. Considerando o total de 60 gatos, 58,3% tiveram sucesso no tratamento (n=24), 60% dos gatos apresentaram o T4 sérico abaixo dos valores de referência (n=20) e 16 gatos (75%) apresentaram valores de T4 total sérico acima do limite superior da referência.

Gráfico 4 - Representação dos valores da mediana (linha horizontal dentro do quadrilátero), percentis de 25% e 75% (delimitação do quadrilátero), mínimos e máximos (extremidades das linhas verticais) dos valores correspondentes a dose de iodo (mCi/ kg peso corporal) – São Paulo – 2013-2017

Pela análise multivariada os principais componentes que incluíram variações na resposta à terapia com I-131 foram o T4 antes do tratamento (kmo = 0,7), o sexo (kmo = 0,7) e o tratamento prévio com metimazol (kmo = 0,9). No entanto, na análise de regressão de Cox, somente o tratamento prévio com metimazol se mostrou independente na predição de resposta à radioiodoterapia ($p = 0,02$ e $r_p = -0,295$), i.e. o tratamento prévio com metimazol pode influenciar negativamente a resposta à terapia com I-131.

Gráfico 5 - Distribuição dos valores séricos de T4 total por grupo - São Paulo - 2013-2017

Na tabela 4 encontram-se representados os valores equivalentes as medidas descritivas das variáveis ureia e creatinina em cada um dos grupos estudados.

Tabela 4 - Medidas descritivas das variáveis numéricas ureia e creatinina por grupo – São Paulo - 2013-2017

Variável	Grupo	N	Média	Intervalo de confiança da média, com 95% de confiança		Mediana	Desvio-Padrão	Mínimo	Máximo	Valor p
				Limite Inferior	Limite Superior					
Ureia Antes I-131 (30-65 mg/dL)	Com Metimazol	26	56,11a	48,249	63,98	53,23	19,49	17,39	101,3	p = 0,6 (Teste de Tukey)
	Sem Metimazol	28	48,9a	42,17	55,62	46,60	17,35	19,00	84,7	
Ureia Após I-131 (30-65 mg/dL)	Com Metimazol	26	70,31a	59,36	81,25	63,42	27,10	32,97	138,5	p = 0,1 (Teste de Tukey)
	Sem Metimazol	21	58,86a	50,34	67,38	57,76	18,71	19,00	99,84	
Creatinina Antes I-131 <1,6	Com Metimazol	27	1,02a	0,87	1,17	1,00	0,38	0,50	1,75	0,3 (Teste de Tukey)
	Sem Metimazol	28	1,09a	0,97	1,21	1,16	0,31	0,50	1,76	
Creatinina Após I-131 <1,6	Com Metimazol	26	1,86a	1,47	2,25	1,76	0,96	0,50	3,94	p < 0,001 (Teste de Tukey)
	Sem Metimazol	27	1,48b	1,32	1,65	1,45	0,42	0,80	2,50	

Legenda: As letras a e b, referem-se a diferenças nos testes estatísticos

De acordo com a tabela 4, os valores séricos de ureia não diferiram entre os grupos antes e após a terapia com I-131.

A creatinina sérica foi similar entre os grupos na avaliação antecedente à terapia com I-131 ($p=0,3$), sendo estatisticamente diferente na avaliação posterior ao tratamento ($p<0,001$). A média do grupo tratado com metimazol foi superior, i.e. 1,86mg/dL vs. 1,48mg/dL.

Na análise realizada independente do grupo estudado (Tabela 5), os valores séricos de ureia e creatinina também diferiram ($p<0,0001$), com concentrações maiores após aplicação de I-131, i.e. 50,23 mg/dL e 1,07mg/dL (pré tratamento) vs. 66,36mg/dL e 1,70mg/dL (pós tratamento) para ureia e creatinina, respectivamente. No gráfico 6 estão representados os valores das medianas, percentis de 25% e 75%, mínimos e máximos dos valores séricos de creatinina nos dois grupos estudados e a comparação entre a avaliação realizada nos momentos pré e pós terapia com I-131.

Gráfico 6 - Representação dos valores da mediana (linha horizontal dentro do quadrilátero), percentis de 25% e 75% (delimitação do quadrilátero), máximos e mínimos (extremidades das linhas verticais) dos valores séricos de creatinina antes e após a radioiodoterapia (A) e entre os grupos após radioiodoterapia (B) – São Paulo – 2013-2017

Na tabela 5 encontram-se os valores equivalentes as medidas descritivas de ureia e creatinina, independente do grupo avaliado antes e após a terapia com I-131. Na tabela 6 estão descritas as frequências de distribuição de alterações estruturais

renais encontradas no exame ultrassonográfico antes da realização da terapia com (I-131).

Tabela 5 - Medidas descritivas de ureia e creatinina, independente do grupo avaliado antes e após a terapia com I-131 – São Paulo – 2013-2017

Variável	N	Média	Intervalo de confiança da média, com 95% de confiança		Mediana	DesvioP adrão	Mínimo	Máximo	Valor p
			Limite Inferior	Limite Superior					
Ureia	Antes I-131 (30-65 mg/dL)	43	50,23a	44,44	56,02	45,20	18,8	17,39	p < 0,0001 (t pareado)
	Depois I-131 (30-65 mg/dL)	43	66,36b	58,77	73,95	62,84	24,67	19,00	
Creatinina	Antes I-131 <1,6	48	1,07a	0,97	1,48	1,11	0,34	0,5	p < 0,0001 (t pareado)
	Depois I-131 <1,6	48	1,70b	1,17	1,93	1,64	0,77	0,5	

Legenda: As letras a e b, referem-se a diferenças nos testes estatísticos

A comparação entre os valores séricos de creatinina por grupo estudado encontra-se no gráfico 7.

Gráfico 7 – Distribuição dos pacientes por grupo de acordo com valores de creatinina sérica após radioiodoterapia – São Paulo - 2013-2017

Tabela 6 - Frequências de distribuição de alterações estruturais renais encontradas no exame ultrassonográfico antes da realização da radioiodoterapia – São Paulo - 2013-2017

AlteraçãoRenal_Estrutural		Grupo		Total
		Metimazol	Não metimazol	
	N	21	15	36
	% em AlteraçãoRenal_Estrutural	58,3%	41,7%	100.0%
	% em Grupo	87,5%	75.0%	85,7%
Não	N	3	3	6
	% em AlteraçãoRenal_Estrutural	50%	50%	100.0%
	% em Grupo	12,5%	25.0%	14,3%
Total	N	24	18	42
	% em Alteração Renal_Estrutural	57,1%	42,9%	100.0%
	% em Grupo	100.0%	100.0%	100.0%

Dentre 42 gatos avaliados ultrassonograficamente de forma prévia a aplicação de iodo radioativo, 36 gatos apresentaram evidências de alterações estruturais em rins, dos quais 58,3% (21/36) pertenciam ao grupo tratado com metimazol e 41,7% (15/36) pertenciam ao grupo de gatos não tratados com terapia farmacológica prévia (Tabela 6). As alterações estruturais renais prévias tiveram correlação positiva com a progressão de estágio da DRC após a terapia com iodo I-131 ($p=0,006$ e $rP=0,443$).

Na tabelas 7 e 8 estão descritas as frequências relativas e absolutas referentes aos valores séricos de creatinina antes e após a radioiodoterapia.

Na tabela 9 encontra-se a comparação de frequência de gatos que apresentaram progressão de estágio IRIS após a radioiodoterapia.

Tabela 7 - Frequência (%) de distribuição dos valores de creatinina sérica antes da terapia com I-131– São Paulo - 2013-2017

Valores sanguíneos de creatinina		Grupo		Total
		Metimazol	Não metimazol	
< 1,6 mg/dL	N	25	27	52
	% do total dos grupos	48,1%	51,9%	100.0%
	% em Grupo	92,6%	96,4%	
	% em relação ao número total de gatos avaliados (n=55)	45,5%	49,1%	94,5%
≥ 1,6mg/dL	N	2	1	3
	% do total dos grupos	66,7%	33,3%	100.0%
	% em Grupo	7,4%	3,6%	
	% em relação ao número total de gatos avaliados (n=55)	3,6%	1,8%	5,5%
Total	N	27	28	55
	% em relação ao número total de gatos avaliados (n=55)	49,1%	50,9%	100.0%
	% em Grupo	100.0%	100.0%	100.0%

Dentre 55 gatos avaliados antes da terapia com I-131, somente três gatos (5,5%) apresentaram creatinina sérica $\geq 1,6\text{mg/dL}$, dos quais dois pertenciam ao grupo tratado anteriormente com metimazol e um gato pertencia ao grupo não tratado com metimazol. A maioria dos gatos, i.e. 52/55 gatos (94,5%) não tinham alteração de creatinina no momento precedente à terapia com I-131. Dos 52 gatos avaliados após a terapia com I-131 (Tabela 8), 27 gatos (51,9%) apresentaram valores séricos de creatinina $\geq 1,6\text{mg/dL}$. Desses gatos, 16 pertenciam ao grupo tratado anteriormente com metimazol e 11 gatos pertenciam ao grupo não tratado com metimazol. Vinte e cinco gatos mantiveram os valores séricos de creatinina $< 1,6\text{mg/dL}$, a maioria pertencia ao grupo não tratado com metimazol anteriormente, i.e. 15 gatos (60%).

Os valores séricos de creatinina após a terapia com I-131 se correlacionaram com os valores séricos de creatinina antes do tratamento ($p = 0,001$; $rP = 0,507$), com uma tendência de associação à idade ($p = 0,05$; $rP = 0,208$).

Tabela 8 - Frequência (%) de distribuição de creatinina sérica após radiiodoterapia – São Paulo -2013-2017

AlteraçãoRenal_Estrutural		Grupo		Total
		Metimazol	Não metimazol	
< 1,6 mg/dL	N	10	15	25
	% do total dos grupos	40%	60%	100.0%
	% em Grupo	38,5%	57,7%	
	% em relação ao número total de gatos avaliados (n=55)	19,2%	28,8%	48,1%
≥ 1,6mg/dL	N	16	11	27
		59,3%	40,7%	100.0%
	% em Grupo	61,5%	42,3%	
	% em relação ao número total de gatos avaliados (n=55)	30,8%	21,2%	51,9%
Total	N	26	26	52
	% em relação ao número total de gatos avaliados (n=55)	50%	50%	100.0%
	% em Grupo	100.0%	100.0%	100.0%

Tabela 9 - Frequência (%) de distribuição do estágio IRIS após terapia com I-131 São Paulo - 2013-2015

Classificação do estágio IRISapós iodo		Grupo		Total
		Metimazol	Não metimazol	
Estágio inalterado	N	7	10	17 (43,6%)
	Gatos desprovidos de DRC	4	3	7
	% em relação ao total de gatos que permaneceram sem DRC	57,14%	42,86%	
	Estágio 1	3	7	10
	% em relação ao total de gatos que permaneceram no estágio 1 da DRC	30%	70%	
Mudança de estágio	N	16	6	22 (56,4%)
	Estágio 1 para 2	12	6	18
	% em relação ao total de gatos que migraram para o estágio2 DRC (n=18)	66,67%	33,33%	
	Estágio 1 para 3	4	0	4
	% em relação ao total de gatos que migraram para estágio3 DRC (n=4)	100%	0%	
	N total	23	16	39
	% total por grupo	58,97%	41,03%	100%

Valor de $p=0,04$ (Teste de Mann Whitney)

A classificação IRIS da DRC alterou em pelo menos um estágio em 22 de 39 gatos avaliados após a radioiodoterapia. Dezoito gatos evoluíram do estágio um para o estágio dois da DRC, dos quais 12 gatos eram do grupo tratado anteriormente com metimazol (66,7%) e seis gatos do grupo que não recebeu metimazol (33,3%). Quatro gatos passaram do estágio um para o três da DRC, todos eles pertenciam ao grupo tratado previamente com metimazol. Dez gatos se mantiveram no estágio 1 IRIS e sete gatos permaneceram sem evidências de DRC após a radioiodoterapia. No grupo tratado com metimazol quatro gatos progrediram dois estágios, ao passo que, no grupo que não recebeu metimazol a progressão,

quando presente, foi sempre de um estágio. Sendo assim, a progressão de estágio entre os grupos diferiu estatisticamente ($p=0,04$).

Pela análise multivariada de componentes principais relacionados à descompensação renal a raça ($kmo = 0,6$), a idade ($kmo = 0,5$), o sexo ($kmo = 0,7$), o tratamento prévio com metimazol ($kmo = 0,6$), o peso antes do tratamento com I-131 ($kmo = 0,5$), a dose (mCi/peso; $kmo = 0,5$), o T4 total antes e após a terapia com I-131 ($kmo = 0,7$), o T4 após o tratamento ($kmo = 0,7$) e o valor sérico de creatinina antes do tratamento ($kmo = 0,68$) foram os principais componentes que desencadearam variações no *status renal*. No entanto, na análise de regressão de Cox, foram fatores independentes para predição da descompensação renal, apenas a idade [hazard ratio (95% CI): 0,950 (0,008-0,953); $p = 0,02$] e o tratamento prévio com metimazol [hazard ratio p (95% CI): 0,020 (0,969-6,895); $p = 0,009$]. Ou seja, a idade avançada e o tratamento com metimazol são fatores independentes que favorecem a descompensação renal.

Na tabela 10 encontram-se representados os valores equivalentes as medidas descritivas das variáveis alanina aminotransferase (ALT) e fosfatase alcalina (FA) por grupo. As medidas descritivas da enzima hepática alanina aminotransferase (ALT), independente do grupo avaliado antes e após a terapia com I-131 estão caracterizadas na tabela 11.

As tabelas 12 e 13 descrevem a distribuição em porcentagem dos valores referentes a ALT antes e após a radioiodoterapia, respectivamente. Nos gráficos 7 e 8 estão representados os valores das medianas, percentis de 25% e 75%, mínimos e máximos dos valores séricos de ALT antes e após a terapia com I-131 e comparando-se os dois grupos avaliados. No gráfico 9 encontram-se representados os valores das medianas, percentis de 25% e 75%, mínimos e máximos dos valores séricos de FA antes da terapia com I-131.

Tabela 10 - Medidas descritivas das variáveis numéricas alanina aminotransferase (ALT) e fosfatase alcalina (FA) por grupo – São Paulo - 2013-2015

Variável	Grupo	N	Média	Intervalo de confiança da média, com 95% de confiança		Mediana	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Valor p
				Limite Inferior	Limite Superior					
ALT Antes Do Tratamento	Com Metimazol	25	421,2	246,5	595,9	282,0a	423,2	77,0	1725	p = 0,5 (Mann-Whitney)
	Sem Metimazol	27	357,3	212,2	502,3	272,0a	366,6	41,9	1547	
ALT Após Tratamento	Com Metimazol	23	202,8	88,32	317,2	99,5a	264,7	38,0	1230	p = 0,5 (Mann-Whitney)
	Sem Metimazol	23	128,9	73,98	183,8	101,0a	127,0	25,0	612,0	
FA (Antes Do Tratamento)	Com Metimazol	18	1022	170,4	1874	60,0a	1713,0	60,0	7379,0	p = 0,02 (Mann-Whitney)
	Sem Metimazol	19	1410	943,6	1876	414,0b	966,7	414,0	4650,0	

As letras a e b, referem-se a diferenças nos testes estatísticos

Não houve diferença entre os grupos em relação a avaliação da atividade sérica da ALT nem antes e nem após à terapia com I-131, mas, após o tratamento as medianas foram 99,5 UI/L e 101 UI/L nos grupos tratado anteriormente com metimazol e não tratado anteriormente com metimazol, respectivamente (Tabela 10). Considerando-se a comparação entre os valores antes e após o tratamento (Tabela 11), os valores reduziram de forma significativa ($p < 0,0001$).

A atividade enzimática da fosfatase alcalina foi avaliada somente no momento precedente à terapia com I-131, sendo quase sete vezes maior no grupo que não recebeu metimazol previamente em comparação ao outro grupo que recebeu o fármaco, i.e. 414 UI/L vs. 60 UI/L ($p = 0,02$).

Tabela 11 - Medidas descritivas da enzima hepática alanina aminotransferase (ALT), independente do grupo avaliado antes e após a terapia com I-131 – São Paulo – 2013-2017

Variável ALT	N	Média	Intervalo de confiança da média, com 95% de confiança		Mediana	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Valor p
			Limite Inferior	Limite Superior					
Antes do tratamento	42	346,9a	240,9	452,9	277,0	340,2	41,9	1725	p < 0,0001 (Wilcoxon)
Depois do tratamento	42	172,4b	104,6	240,1	100,3	217,4	25,0	1230	

Legenda: As letras a e b, referem-se a diferenças nos testes estatísticos

Tabela 12 - Frequência (%) de distribuição da ALT antes terapia com I-131 - São Paulo - 2013-2017

Magnitude do ALT em relação ao intervalo de referência antes iodo		Grupo		Total
		Metimazol	Não metimazol	
Antes Iodo	N	22	25	47
	> 83 UI/L	46,8%	53,20%	100%
	% em Grupo	88%	92,6%	90,38%
	N	25	27	52
		100%	100%	100%

Pela tabela 12, dentre 52 gatos avaliados, 47 apresentavam valores séricos de ALT aumentados (90,38%), dos quais 22 gatos pertenciam ao grupo tratado anteriormente com metimazol e 25 gatos pertenciam ao grupo que não recebeu tratamento prévio. Após a terapia com I-131, 14 gatos de cada grupo ainda permaneciam com valores acima do intervalo de referência (Tabela 13).

Tabela 13 - Frequência (%) de distribuição da ALT após terapia com I-131 - São Paulo - 2013-2017

Magnitude do ALT em relação ao intervalo de referência antes iodo		Grupo		Total
		Metimazol	Não metimazol	
Depois Iodo	N	14	14	28
	> 83 UI/L	50%	50%	100%
	% em Grupo	60,86%	60,86%	60,86%
	N	23	23	46
		100%	100%	100%

Gráfico 8 - Representação dos valores da mediana (linha horizontal dentro do quadrilátero), percentis de 25% e 75% (delimitação do quadrilátero), mínimos e máximos (extremidades das linhas verticais) dos valores séricos de ALT antes e após a radioiodoterapia (A) e entre os grupos após radioiodoterapia (B) – São Paulo – 2013

Gráfico 9 - Representação dos valores da mediana (linha horizontal dentro do quadrilátero), percentis de 25% e 75% (delimitação do quadrilátero), mínimo e máximo (extremidades das linhas verticais) dos valores séricos de fosfatase alcalina (FA) antes da radioidoterapia – São Paulo – 2013-2017

6 DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou retrospectivamente 60 gatos hipertireoideais submetidos à terapia com iodo radioativo - I 131 (radioiodoterapia) dos quais 30 gatos foram tratados anteriormente com metimazol e 30 gatos não receberam medicação prévia. A média de idade foi de 13,7 anos em ambos os grupos, à semelhança de outros estudos (PETERSON et al., 1983; HARVEY et al., 2009; PUIG; CATTIN; SETH, 2015). As fêmeas foram a maioria, compreendendo 60% da população estudada (36/60). Os gatos sem definição racial representaram 81,6% dos pacientes (49/60). Os demais gatos eram siameses (n=6), persas (n=4) e exótico (n=1). Apesar dos gatos sem definição racial representarem a maioria, deve-se considerar o fato de que provavelmente esta seja a população de gatos mais prevalente nos atendimentos a felinos no Brasil, conforme sugerido por Reche Jr et al. (2007); Souza et al. (2007) e Faria et al. (2013). Portanto, não há como realizar qualquer inferência de predisposição racial com as informações obtidas.

O diagnóstico de hipertireoidismo dos pacientes utilizados no presente estudo baseou-se na dosagem sérica de T4 total, histórico, manifestações clínicas compatíveis com a doença e aumento perceptível de tamanho da tireóide ao exame físico, considerando-se o fato de que os gatos que não apresentavam aumento da tireóide poderiam ter a doença tireoidiana torácica. De fato, no estudo de Naan et al. (2006), nove de 101 gatos (8,9%) apresentaram tecido tireoidiano ectópico entre a laringe e a entrada do tórax, tendo sido encontradas proporções ainda maiores por outros pesquisadores. Vinte e três por cento dos gatos avaliados por Harvey et al. (2009) possuíam um ou mais tecidos ectópicos hiperplásicos. Este fato é de grande relevância para a escolha da terapêutica a ser adotada, uma vez que gatos com adenoma intratorácico ou com tecidos tireoidianos ectópicos respondem melhor à terapia com I-131 em comparação à tireoidectomia. Por fazer parte do metabolismo das glândulas da tireóide, o iodo radioativo é captado da circulação sanguínea, retido e concentrado nas células tireoidianas, levando a destruição dos tecidos hiperfuncionais de localização cervical ou ectópica por meio de suas radiações β e γ emitidas (SOLOMON, 1986; MOONEY; PETERSON, 2004), de forma efetiva, segura, simples e não invasiva. Desta forma, o I-131 é considerado

o tratamento de escolha para a maioria dos gatos hipertireoideos (PETERSON, 2006). Além disso, o I-131 tem como vantagens a isenção de riscos e complicações inerentes à anestesia e à tireoidectomia, a não exposição dos pacientes aos efeitos colaterais do tratamento medicamentoso, atuando também na prevenção de transformações malignas tumorais, já que o tratamento farmacológico apenas inibe a secreção hormonal, permitindo a proliferação celular e o aumento de tamanho da glândula (PETERSON; KINTZER, 1988; PETERSON; MICHAEL; RISHNIW, 2015). A interrupção da terapia com metimazol por dois dias resultou em aumento da concentração sérica de T4 total para valores similares aos obtidos antes de sua administração em todos os gatos avaliados por Peterson e Kintzer (1988) (n=12), não havendo diferença estatística entre as médias de T4 total no momento da interrupção do tratamento ($9,5 \pm 4,8 \mu\text{g/dL}$) e no período precedente ao início da terapia ($11,8 \pm 6,2 \mu\text{g/dL}$). Ainda, neste estudo constatou-se em 48/262 gatos o desenvolvimento de efeitos colaterais ao metimazol no primeiro mês de tratamento incluindo anorexia, vômito, letargia, autoescoriação, diátese hemorrágica e icterícia ocasionada por hepatopatia. Outros 43 gatos desenvolveram anormalidades hematológicas leves (eosinofilia, linfocitose e leucopenia) durante o segundo mês de tratamento, enquanto dez gatos apresentaram reações hematológicas graves incluindo agranulocitose e trombocitopenia associada a hemorragia. Tais alterações foram revertidas, porém, somente diante a interrupção do tratamento, uma semana depois.

No presente estudo, os valores relacionados a atividade sérica da enzima hepática ALT antes da aplicação do I-131 se apresentavam superiores aos de referência em ambos os grupos, i.e. 282 UI/L em gatos tratados com metimazol e 272 UI/L em gatos não tratados com metimazol ($p=0,5$). Ressalta-se, diante deste fato, que o tratamento farmacológico com metimazol não foi eficaz para o controle das alterações hepáticas encontradas, ou ainda, a elevação da atividade sérica da ALT nos gatos tratados com metimazol permaneceu elevada em razão de um provável efeito hepatotóxico da medicação (PETERSON; KINTZER et al., 1988; MOONEY, 2001; TREPANIER, 2006).

Após a radioiodoterapia, 14 gatos de cada grupo ainda permaneceram com valores da dosagem sérica de ALT acima dos valores de referência, porém, próximos a normalidade, havendo diferença significativa entre as avaliações pré e

pós terapia com I-131 ($p < 0,0001$) em que as medianas diminuíram de 300 UI/ L para 100,3 UI/L. Isso corrobora com a teoria de que a elevação dessa enzima nos gatos hipertireoideos seja secundária ao hipermetabolismo e não decorrente de uma doença hepática primária, uma vez que corrigido o estado hipermetabólico, os valores da ALT tendem a normalizar.

Ao avaliar 996 gatos hipertireoideos tratados com metimazol, Peterson, Broome e Rishniw (2015) concluíram que a gravidade do hipertireoidismo, como também o aumento de volume tumoral (cinco vezes em menos de um ano), a prevalência de tumores de maior diâmetro (entre 4-8cm³ e > 8cm³) e de tumores intra-torácicos, a ocorrência de doença multifocal e a inferência de características de malignidade aumentaram de forma consistente, levando-se em consideração a duração da doença desde o momento do diagnóstico até a data de encaminhamento para a realização da terapia com I-131. Fizeram parte deste estudo 673 gatos (tratados por período ≤ 1 ano), 169 gatos (tratados pelo período entre 1 e 2 anos), 88 gatos (tratados por 2 a 3 anos), 35 gatos (tratados por 3 a 4 anos) e 31 gatos (tratados pelo período entre 4 a 6,1 anos). A resposta ao tratamento com iodo desses gatos não foi relatada. Presume-se, no entanto, que mesmo nos gatos desprovidos de neoplasia, o atraso na intervenção definitiva possa ter colaborado com a progressão da doença.

No presente estudo, a mediana dos valores séricos de T4 total antes da terapia com I-131 não diferiu entre os grupos, sendo 12,33 µg/dL no grupo que recebeu tratamento prévio com metimazol e 10,13 µg/dL entre os gatos que não receberam tratamento prévio. A terapia com I-131 foi considerada efetiva independente do grupo avaliado, com redução da mediana de 10,38 µg/dL para 2,29 µg/dL ($p < 0,0001$). Quarenta e quatro dos 60 gatos avaliados (73,3%) obtiveram algum tipo de resposta à terapia com I-131 após um mês da sua realização. Todavia, ao comparar os gatos tratados anteriormente com metimazol com os não tratados, observou-se nos gatos que receberam a medicação uma resposta 75,8% inferior ($p < 0,04$). As medianas de T4 total foram 3,20µg/dL e 1,82µg/dL para gatos tratados com metimazol e não tratados com metimazol, respectivamente. Foi declinada a possibilidade de o grupo tratado com metimazol ter recebido doses menores de I-131. Pelo contrário, a dose de I-131 administrada foi superior no grupo que recebeu metimazol (3,08mCi) em comparação ao grupo de gatos que não

recebeu o fármaco (2,70mCi), embora não tenha sido demonstrada diferença estatística entre os grupos. Ao considerar a dose de iodo por quilograma de peso corporal, essa informação se confirma, à medida que os gatos tratados com metimazol receberam maior volume de I-131, i.e. 1,02 mCi vs. 0,71 mCi ($p=0,002$). Todavia, no presente trabalho, a dose administrada foi calculada individualmente, de acordo com a gravidade do quadro clínico, tamanho da (s) glândula (s) à palpação e magnitude da concentração sérica de T4 total, conforme proposto por Peterson e Becker (1995).

Espera-se que a administração de I-131 em uma única dose seja suficiente para restabelecer o estado eutireoideo na grande maioria dos gatos (MEEKING, 2005; MOONEY; FEEMAN, 2006; PETERSON, 2006). Uma pequena porcentagem dos pacientes mantém o T4 total aumentado após o tratamento, (MERIC; RUBIN, 1990; PETERSON; BECKER, 1995; MOONEY, 2001; MOONEY; FEEMAN, 2006; VOLCKAERT et al., 2015), mesmo diante da possibilidade de se atingir um bom funcionamento das tireóides entre três a seis meses mais tarde, sem tratamento adicional (PETERSON; BECKER, 1995). Apesar do motivo de tais falhas no primeiro tratamento não ser sempre claro, os gatos podem ser curados após uma segunda aplicação de I-131 (PETERSON, 2006).

Dezesseis de 60 gatos (26,7%) não apresentaram nenhum tipo de resposta após um mês da realização da terapia com I-131 no presente estudo. Alguns fatores são reconhecidos por culminar em hipertireoidismo persistente após a realização da radioiodoterapia. A presença de múltiplos focos tireoidianos, o tamanho exacerbado da glândula, a gravidade da tireotoxicose, a concentração elevada de T4 total circulante pré tratamento, a administração prévia de fármacos antitireoidianos e a ocorrência de carcinoma afetam em potencial, e de forma adversa a resposta final à terapia com I-131 (TURREL et al., 1984; PETERSON; BECKER, 1995; MOONEY, 2001; MOONEY; FEEMAN, 2006; VOLCKAERT et al., 2015). No presente estudo não foi possível utilizar a cintilografia para localização e caracterização de focos ectópicos de tecidos tireoidianos hiperfuncionais. Também não foi realizada análise histopatológica para classificação da natureza da hiperplasia, com exceção de um gato do grupo não tratado previamente com metimazol, que, além de não ter apresentado resposta ao tratamento realizado, teve aumento do valor sérico de T4 total após realização da terapia com I-131. O

resultado da análise histopatológica foi compatível com adenoma cístico de tireóide com focos de carcinoma “in situ”. Sendo assim, a dose administrada neste gato (2,88 mCi) foi insuficiente. A incidência de carcinoma de tireóide em gatos é baixa, aproximadamente 2% a 4,3% (LEAV et al., 1976; MOONEY, 2002; NAAN et al., 2006). Nesses casos, o tratamento com iodo radioativo oferece a melhor chance de cura, por sua atuação direta em todas as células tireoidianas hiperativas, seja no tecido carcinomatoso como também em tecido metastático. Entretanto, os carcinomas de tireoide concentram e conservam o iodo de forma menos eficiente do que as hiperplasias adenomatosas, sendo necessárias doses três a dez vezes maiores de iodo radioativo (10-30 mCi) para a destruição de todo o tecido maligno (GUPTILL et al., 1995; HIBBERT et al., 2009). Hibbert et al. (2009) obtiveram sucesso no tratamento de carcinoma de tireóide com dose única de I-131 (1.100 MBq - 29,7 mCi) em 75% dos gatos, com resolução completa do hipertireoidismo em associação à sobrevida prolongada (181 - 2.381 dias). A combinação entre a retirada cirúrgica do tecido acometido e a administração de iodo radioativo em dose alta em gatos acometidos por carcinoma de tiróide também é uma possibilidade (PETERSON; BECKER, 1995).

O efeito do tratamento prévio com metimazol na resposta à terapia com iodo radioativo em gatos é controverso (BROOME; TURREL, 1988; MERIC; RUBEN, 1990; SLATER et al., 1994; OMAN; LUNN, 2011). Considerando que o mecanismo de ação do metimazol é de bloquear a produção de hormônios da tireóide por meio da prevenção da organificação do iodo, sem interferir na absorção de iodo na glândula (CHUN et al., 2002), os achados de estudos onde a terapia médica com metimazol não interfere na resposta à radioiodoterapia são compreendidos (SLATER et al., 1994). Foi sugerido que a suspensão recente de metimazol pode intensificar a captação de iodo radioativo, embora também possa reduzir seu período de permanência no interior da glândula tireoide (MOONEY; FEEMAN, 2006). No presente estudo, dos outros 15 gatos que mantiveram o T4 total aumentado, 12 gatos (80%) haviam sido medicados anteriormente com metimazol. Embora tenha sido relatado que a administração concomitante de agentes de bloqueio não interfira no tratamento com I-131, deve-se atentar a possibilidade de que o tratamento com fármaco antitireoidiano prévio ou concomitante possa influenciar a eficácia da radioiodoterapia (CROOKS; BUCHANAN; WAYNE, 1960; TURREL et al., 1984;

BROOME; TURREL, 1988). É importante ressaltar que o uso de metimazol como primeira escolha no presente estudo influenciou negativamente a resposta ao tratamento com I-131 ($p = 0,02$ e $r_P = -0,295$), sendo caracterizado como um fator preditor de falha no tratamento com I-131 ($kmo = 0,9$). Esse achado é compatível ao descrito por Broome e Turrel (1988) onde foi demonstrado que o tratamento prévio com metimazol ou propiltiouracil foi associado a menor meia-vida efetiva do iodo radioativo, resultando em falhas no tratamento. Independente do mecanismo envolvido, no presente estudo foram consideradas as hipóteses de que o uso de metimazol como primeira linha de tratamento tenha resultado em atraso no tratamento definitivo e potencializado a gravidade da doença tireoidiana nos gatos que receberam o fármaco. Há indicativos de falha em uma segunda tentativa de terapia com I-131 em gatos tratados previamente com fármaco antireoidiano (TURREL et al., 1984).

Alguns autores preconizam um intervalo mínimo entre a descontinuação da terapia antitireoidiana medicamentosa e a administração de I-131, buscando-se maiores taxas de resposta (BROOME; TURREL, 1988; SLATER et al., 1994), porém, não foi encontrada associação entre o tempo decorrido da suspensão do tratamento médico com metimazol e a eficácia da radioiodoterapia em estudos realizados por Forrest et al. (1996); Chun et al. (2002) e Oman e Lunn (2011). Mesmo os gatos que tiveram o metimazol descontinuado menos de cinco dias antes da aplicação do I-131 não apresentaram diferença no resultado final à radioiodoterapia em comparação aos gatos que tiveram a medicação descontinuada com mais de cinco dias na avaliação realizada por Chun et al. (2002) e Oman e Lunn (2011). No presente estudo, o tratamento com metimazol foi interrompido duas semanas antes da aplicação do I-131, conforme preconizado por Peterson e Becker (1995).

O tratamento prévio com metimazol também foi considerado fator preditor de descompensação renal dos gatos tratados posteriormente com I-131 no presente estudo ($kmo = 0,9$, $p < 0,009$). Houve progressão do estágio IRIS ($p < 0,0001$) e aumento significativo dos valores de ureia e creatinina após a radioiodoterapia independente do grupo avaliado ($p < 0,0001$). A média de creatinina dos gatos tratados com metimazol um mês após a terapia com I-131 foi significativamente maior do que a dos gatos não tratados, i.e. 1,86 mg/dL e 1,48mg/dL respectivamente

($p < 0,0001$). Vale ressaltar que o hipertireoidismo pode mascarar a DRC concomitante e que a evolução da doença renal não é uma complicação inerente à radioiodoterapia. O desenvolvimento de azotemia pode ocorrer independentemente do tipo de tratamento instituído, tendo sido mascarada pelo estado hiperdinâmico do hipertireoidismo. Ao recuperar o estado eutireoideo e diante a restauração da função cardiovascular, ocorre diminuição da TFG e do fluxo sanguíneo renal (GRAVES et al., 1994; PETERSON; BECKER, 1995; BECKER et al., 2000; WAKELING et al., 2006; VAN HOEK et al., 2008), causando a falsa impressão de piora da função renal. A avaliação precisa da função renal pode ser realizada a partir de quatro semanas após o tratamento com I-131. Após esse período, a azotemia tende a permanecer estável na maioria dos gatos. Van Hoek et al. (2009) compararam estudos realizados utilizando-se a radioiodoterapia em que 24% a 37% dos gatos tornaram-se azotêmicos após um mês da terapia com I-131. Uma incidência semelhante foi descrita por Graves et al. (1994) em que 38% dos gatos (5/13) se tornaram azotêmicos após a realização da tireoidectomia. Apesar do tratamento médico com metimazol ser considerado de eleição para gatos com insuficiência renal prévia (TREPANIER, 2006), como também ser frequentemente usado como forma de controlar o hipertireoidismo (PETERSON et al., 1983; TREPANIER, 2006) e como forma de reduzir o risco de complicações durante a anestesia e tireoidectomia (PETERSON; KINTZER, 1988; PETERSON, 2006), também resulta na diminuição da TFG na maioria dos gatos hipertireoideos, levando ao desenvolvimento de azotemia, eventualmente irreversível (BECKER et al., 2000).

É importante considerar o fato de que a creatinina não é um marcador precoce (VAN HOEK et al., 2009), aumentando somente diante a perda de 75% da função renal. Seu valor encontrado antes do tratamento para hipertireoidismo pode superestimar a função renal, visto a sua relação ao escore de condição muscular do paciente, não representando a condição real da função renal. Além disso, tanto a ureia quanto a creatinina podem ser afetadas por outros fatores como teor de proteína da dieta e presença de doença gastrointestinal (RIENSCHKE; GRAVES; SCHAEFFER, 2008). Sendo assim, avaliações mais precisas da função renal antes e após o tratamento do hipertireoidismo são necessárias para determinar possíveis preditores de descompensação. Peterson et al. (2017) utilizaram a avaliação da concentração da dimetilarginina simétrica no soro (SDMA) antes e após a terapia

com I-131, como potencial marcador de azotemia mascarada em gatos com hipertireoidismo não tratado, contudo, apenas 26% dos gatos (12/46) que se tornaram azotêmicos após o tratamento apresentaram valores de SDMA elevados anteriormente ao tratamento. A especificidade do teste foi alta (98,3%), porém, a sensibilidade foi de apenas 26,1%.

No presente estudo, além da ureia e creatinina foi utilizado o exame ultrassonográfico para avaliação de alterações estruturais em rins e classificação do estágio da DRC segundo a IRIS - *International Society Interest Renal*, antes e após a realização da radioiodoterapia. A mediana de creatinina sérica pré tratamento com I-131 não diferiu entre os grupos ($p=0,3$), encontrando-se dentro dos valores de referência para a espécie felina, i.e. 1,02mg/dL e 1,09 mg/dL para o grupo tratado e não tratado anteriormente com metimazol, respectivamente. Apesar disso, dentre 42 gatos avaliados ultrassonograficamente de forma prévia a aplicação de iodo radioativo, 36 gatos (85,7%) apresentaram evidências de alterações estruturais em rins, dos quais 21 pertenciam ao grupo tratado com metimazol e 15 pertenciam ao grupo de gatos não tratados com terapia farmacológica prévia. Houve correlação positiva entre a presença de alterações estruturais renais prévias e a progressão de estágio da DRC após a terapia com iodo I-131 ($p=0,006$ e $rP=0,443$). Estes dados são consistentes ao encontrado por Nussbaum et al. (2015) em que a mediana de creatinina de gatos com alterações ultrassonográficas sugestivas de doença renal foi menor que 1,6 mg/dL. No presente estudo, 37/42 gatos avaliados (88%) possuíam alterações renais no exame ultrassonográfico em contraste a 22,8% encontrado por Nussbaum et al. (2015). Independente deste fato, a concordância dos valores de creatinina encontrados refletem o desenvolvimento de néfrons hiperfuncionais, não podendo descartar a possibilidade dessas alterações prévias serem decorrentes do próprio hipertireoidismo, como também associadas ao processo natural de envelhecimento, pois, a progressão da idade também foi considerado um fator preditor de descompensação renal no presente estudo ($p = 0,02$, $kmo = 0,5$). De fato, a ocorrência de DRC aumenta com a idade, afetando 7,7% de gatos acima de 10 anos de idade e 15,3% dos gatos acima de 15 anos de idade (DIBARTOLA et al., 1987). No entanto, é preciso considerar que o hipertireoidismo acelera vários processos fisiológicos, fato que se reflete na diminuição da resistência vascular sistêmica, aumento do débito cardíaco e do fluxo sanguíneo renal, hipertrofia e

hiperplasia dos túbulos renais e aumento da taxa de filtração glomerular (TFG), podendo mascarar o diagnóstico de DRC concomitante em gatos não tratados. A insuficiência renal pode progredir devido a ocorrência de hipertensão glomerular, glomeruloesclerose, proteinúria e estresse oxidativo (LANGSTON; REINE, 2006; SYME, 2007; VAN HOEK; DAMINET, 2009; WILLIAMS et al., 2010). Pesquisas recentes fornecem três linhas de evidência de que o hipertireoidismo não tratado contribui para o desenvolvimento ou progressão da DRC em gatos. A primeira se relaciona à proteinúria decorrente de hipertensão glomerular e hiperfiltração, que se resolve após o tratamento (VAN HOEK; DAMINET, 2009; WILLIAMS; ELLIOT; SYME, 2010). A segunda evidência é de que os gatos hipertireoideos não tratados possuem níveis altos da proteína de ligação ao retinol (RBP), um marcador urinário de lesão tubular que diminui após o tratamento em gatos sem azotemia (VAN HOEK et al., 2008; VAN HOEK et al., 2009). Por último, a evidência de que muitos gatos com hipertireoidismo não tratado têm valores elevados da N-acetil- β -D-glucosaminidase urinária (NAG), uma glicosidase lisossômica encontrada principalmente em células epiteliais do túbulo contornado proximal, sendo um marcador específico de lesão tubular ativa. Após o tratamento, esses níveis elevados de NAG urinária diminuem, sugerindo que as alterações renais podem ser revertidas, pelo menos em gatos sem DRC pré-existente (LAPOINTE et al., 2008).

Harley et al. (2011) avaliaram o estadiamento IRIS em gatos hipertireoideos antes e após a radioiodoterapia, com o objetivo de determinar o efeito do retorno ao eutireoidismo no *status* renal. O hipertireoidismo foi curado nos 36 gatos do estudo (mediana de T4= 1,3 μ g/dL), tendo aumento significativo dos valores de ureia e creatinina após o tratamento, i.e. de 26mg/ dL para 31 mg/dL e 1,1 para 1,7 mg/dL, respectivamente. Nove de 26 gatos classificados inicialmente como não azotêmicos ou estágio 1 da DRC passaram a compor o estágio 2 da DRC. Cinco entre os dez gatos classificados inicialmente no estágio 2 da DRC permaneceram no estágio 2 da DRC (11,4% dos gatos) e quatro progrediram para o estágio 3 da DRC. Trinta e seis gatos (n=42) do presente estudo apresentaram alteração estrutural no exame ultrassonográfico passando automaticamente a compor o estágio 1 da DRC, antes da administração do I-131. Trinta e três desses 36 gatos (86,1%) não apresentaram valores de creatinina elevados inicialmente, refletindo a condição de hiperfiltração oriunda do aumento da TFG, assim como encontrado por Graves et al. (1994) e

Harley et al. (2011), na maioria dos pacientes avaliados. Contudo, diante a mensuração da creatinina sérica após a radioiodoterapia em 52 gatos do presente estudo, 27 gatos (51,9%) apresentaram valores superiores ao de referência ($\geq 1,6$ mg/dL), corroborando ao encontrado por Riensche, Graves e Schaeffer (2008). Dentre os 27 gatos que tiveram aumento do valor de creatinina no presente estudo, 16 (61,5%) eram do grupo tratado com metimazol ($n=26$) e 11 (42,3%) eram do grupo não tratado com metimazol ($n=26$). Curiosamente, 15 de 16 gatos tratados com metimazol não demonstraram aumento prévio de creatinina. Desses 15 gatos, quatro (26,7%) não restabeleceram o estado eutireoideo sugerindo que o aumento da TFG não estava sendo mais suficiente para evitar o aumento de creatinina, evidenciando também a evolução da gravidade do hipertireoidismo e da DRC (dois gatos passaram a ser classificados no estágio 2 IRIS e um gato no estágio 3 IRIS). Em contrapartida, quatro de quatro gatos avaliados ultrassonograficamente antes da radioiodoterapia que não apresentaram alterações estruturais em rins também não tiveram alteração de creatinina e mudança de estágio da DRC após a terapia com I-131. Desses quatro gatos, um permaneceu hipertireoideo (grupo metimazol) e três se tornaram eutireoideos. Dentre 45 gatos avaliados sem aumento prévio de creatinina, 22 (48,9%) permaneceram não azotêmicos (creatinina $< 1,6$ mg/dL), dos quais oito gatos eram do grupo tratado com metimazol e 14 gatos do grupo que não recebeu metimazol anteriormente. Foi observada correlação positiva entre os valores séricos de creatinina antes e após a radioiodoterapia ($p = 0,001$; $rP = 0,507$). No entanto, em estudos anteriores que avaliaram possíveis preditores de desenvolvimento de DRC pós terapia (concentrações séricas de ureia e creatinina, TFG, proteinúria e densidade urinária), somente a TFG pré-tratamento foi considerada indicadora sensível para o desenvolvimento posterior de DRC (BECKER et al., 2000; SYME; ELLIOTT, 2001; RIENSCHKE; GRAVES; SCHAEFFER, 2008).

Observou-se progressão do estágio IRIS da doença renal após um mês da aplicação de iodo radioativo nos dois grupos avaliados ($p < 0,0001$). Nos gatos submetidos à terapia farmacológica prévia, 16/23 (69,5%) apresentaram evolução de estágio da DRC, dos quais 12 gatos migraram do estágio um para o estágio dois e quatro gatos migraram do estágio um para o estágio três da DRC. Já no grupo não

tratado com metimazol esta incidência foi de apenas 37,5% em que 6/16 gatos passaram a compor o estágio 2 da DRC.

Apesar de os efeitos do tratamento com metimazol na função renal serem considerados reversíveis em razão da possibilidade de restabelecimento da hiperfiltração e consequente redução dos valores de creatinina (BECKER et al., 2000), deve-se considerar o risco de agravamento da DRC ocasionado pelo hipertireoidismo. Torna-se claro no presente estudo que a utilização de metimazol como primeira linha de tratamento em gatos hipertireoideos resultou em maior descompensação renal e piora da resposta ao tratamento com I-131. Para fazer valer a premissa da triagem com metimazol, o esperado seria ter encontrado valores de creatinina menores e menor progressão de estágio da DRC no grupo tratado anteriormente com metimazol. Assim, exceto para DRC avançada (estágio IRIS três e quatro), acredita-se que a necessidade da abordagem inicial com metimazol em gatos hipertireoideos seja questionável, especialmente em pacientes não azotêmicos. No estudo de Wakeling et al. (2006) o tempo médio de sobrevivência dos gatos que desenvolveram azotemia (595 dias) foi semelhante ao daqueles que permaneceram não azotêmicos (584 dias) após o tratamento. Ao considerar que o tratamento para o hipertireoidismo é necessário independente de qualquer desfecho, até que se prove o contrário, a prática de recomendar o tratamento medicamentoso prévio ao tratamento definitivo torna-se indesejado (RIENSCHKE; GRAVES; SCHAEFFER, 2008), devendo-se considerar a radioiodoterapia como primeira escolha para gatos não azotêmicos ou em estágios iniciais da DRC.

Sabendo-se que a DRC poderá se tornar evidente nos gatos submetidos a tratamentos definitivos de forma irreversível, deve-se realizar o estadiamento da DRC em todos os pacientes. Para gatos com manifestação de azotemia moderada a grave, idade avançada ou outros problemas debilitantes, o tratamento com metimazol deve ser considerado (TREPANIER, 2006).

Um dos maiores desafios encontrados ao realizar a radioiodoterapia é determinar a dose de I-131 necessária para curar o hipertireoidismo sem ocasionar diminuição acentuada definitiva nos valores séricos de T4 total (TURREL et al., 1984; PETERSON; BECKER, 1995), pois, a ocorrência de hipotireoidismo iatrogênico está correlacionada à maior ocorrência de azotemia e à menor sobrevivência

(PETERSON; BECKER, 1995; CHUN et al., 2002; NYKAMP et al., 2005; WILLIAMS et al., 2010; WILLIAMS;ELLIOT; SYME, 2014; PETERSON et al., 2017). No presente estudo, a maioria dos gatos que apresentaram o T4 total sérico inferior ao intervalo de referência após o tratamento com I-131 era do grupo não tratado previamente por metimazol, por conseguinte, com alterações renais significativamente menores e menores chances de hipotireoidismo iatrogênico.

A diminuição acentuada dos valores de T4 total após a radioiodoterapia correlacionou-se à doença multifocal nos gatos avaliados por Volckaert et al. (2015). Cinquenta e dois por cento dos gatos (n=54) que fizeram tratamento prévio com metimazol avaliados por Oman e Lunn (2011) apresentaram T4 total sérico inferior a 1,2 µg/dL, ao passo que, no presente estudo, essa porcentagem foi quase a metade. Dos 30 gatos que receberam tratamento farmacológico prévio, oito gatos (26,7%) haviam T4 abaixo do intervalo de referência. A maior proporção foi de gatos que não receberam tratamento prévio, i.e. 12/30 gatos (60%). Assim, 20 de 44 pacientes que obtiveram resposta à radioiodoterapia apresentaram o T4 total abaixo dos valores de referência em avaliação realizada após 30 dias, correspondendo a 33,3% do total de gatos (n=60). Esse resultado corrobora o encontrado por Nykamp et al. (2005) em que 30% dos gatos apresentaram-se hipotireoideos após terapia com I-131. Outros pesquisadores relataram a ocorrência de hipotireoidismo em 8 a 18% dos gatos tratados com I-131 (TURREL et al., 1984; MERIC; RUNBIN, 1990; SLATER et al., 1994). Contudo, a diminuição de T4 total para valores inferiores aos de referência (1,5-4,0 µg/ dL) não caracteriza essencialmente o quadro clínico de hipotireoidismo. Este é um achado comum em muitos gatos tratados com I-131, porém, o T4 total tende a normalizar sem a necessidade de suplementação hormonal (BICHARD; PETERSON; JACOBSON, 1984; MERIC; RUBIN, 1990; PETERSON; BECKER, 1995; PETERSON, 2006). Peterson e Becker (1995) observaram a ocorrência de manifestações clínicas de hipotireoidismo somente em 2,1% dos gatos tratados com I-131, em avaliação realizada após seis meses. Para o diagnóstico de hipotireoidismo iatrogênico também deve-se realizar a dosagem de TSH em que valores acima do intervalo de referência (> 0,15ng/mL) (WILLIAMS et al., 2010; PETERSON, 2013) são característicos. Meric e Rubin (1990) observaram normalização do T4 sérico seis meses após radioiodoterapia em três gatos que tiveram valores abaixo da referência na primeira avaliação após dois meses de

tratamento (n=3). Assim, não foi possível determinar a ocorrência de hipotireoidismo iatrogênico no presente estudo. Todavia, este achado permite concluir que a dose estimada de I-131 para gatos não tratados anteriormente com metimazol pode ser ainda menor. No presente trabalho a dose utilizada (2,0-4,1 mCi /74-151,7 Mbq) foi efetiva para suprimir os valores de T4 total em 40% dos gatos (n=60). Em outros estudos 63% a 94% dos gatos se tornaram eutireoideos, porém, não foi realizada distinção entre pacientes que receberam ou não fármacos antireoidianos prévios (TURREL et al., 1984; MERIC; RUNBIN, 1990; SLATER et al., 1994; PETERSON; BECKER, 1995).

O método ideal para estabelecer o volume de I-131 a ser administrado permanece controverso, a dose quase sempre é calculada de forma empírica (MOONEY, 1994; PETERSON; BECKER, 1995). Contudo, os resultados do presente estudo sugerem a possibilidade de o tratamento prévio com metimazol e a dose de acordo com o peso do paciente (mCi/peso) serem adicionados aos critérios utilizados para a determinação da dose final de I-131. Apesar de Meric e Rubin (1990) terem obtido sucesso no tratamento em 84% dos casos utilizando-se a dose fixa de 4mCi, 50/62 gatos (81%) realizaram a radioiodoterapia como primeira escolha. Dos outros 12 pacientes, nove haviam recebido terapia antitireoidiana prévia. O êxito obtido no tratamento realizado por Turrel et al. (1984) também se relacionou ao fato de os gatos não terem sido medicados com fármacos antireoidianos de forma prévia à terapia com I-131.

Limitações do estudo

7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Por constituir um estudo retrospectivo, houve limitações no que tange a disponibilização de outros dados de interesse para conclusões adicionais, o que limita a percepção de fatos relevantes que por hora não foram descritos.

Conclusão

8 CONCLUSÃO

De acordo com os resultados obtidos, pode-se concluir que:

- 1) A terapia com iodo radioativo (I-131) foi efetiva para suprimir os valores de T4 sérico de gatos tratados e não tratados previamente com metimazol.
- 2) Os gatos que não receberam tratamento prévio com metimazol apresentaram resposta mais favorável à terapia com I-131, mesmo diante a doses inferiores.
- 3) A supressão de T4 total após o tratamento com I-131 evidenciou a existência de doença renal prévia em ambos os grupos estudados.
- 4) O tratamento prévio com metimazol aumentou o risco de descompensação renal e prejudicou a resposta ao tratamento com iodo.

Referências

REFERÊNCIAS

BECKER, T.J.; GRAVES, T.K.; KRUGER, J.M.; BRASELTON, W.E.; NACHREINER, R.F. Effects of methimazole on renal function in cats with hyperthyroidism. **Journal of American Animal Hospital Association**, v.36, p.215-223, 2000.

BICHARD, S.J.; PETERSON, M.E.; JACOBSON, A. Surgical treatment of feline hyperthyroidism. Results of 85 cases. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 20, p.705-709, 1984.

BORETTI, F. S.; RUCKSTUHI, N. S. S.; GERBER, B.; LALUHA, P.; BAUMGARTNER, C.; LUTZ, H.; LEHMANN, R.; REUSCH, C. Thyroid enlargement and its relationship to clinicopathological parameters and T4 status in suspected hyperthyroid cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 11, p. 286-292, 2009.

BROOME, M.R. Thyroid scintigraphy in hyperthyroidism. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v.21, p. 10-16, 2006.

BROOME, M.; TURREL, J.; HAYS, M. Predictive value of tracer studies for ¹³¹I treatment in hyperthyroid cats. **American Journal Veterinary Research**, v.49, p.193-197, 1988.

CHUN, R.; GARRETT, L.D.; SARGEANT, J.; SHERMAN, A.; HOSKINSON, J.J. Predictors of response to radioiodine therapy in hyperthyroid cats. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v.43, p.587-591, 2002.

CROOKS, J.; BUCHANAN, W.W.; WAYNE, E.J. Effect of pretreatment with methylthiouracil on results of ¹³¹I therapy. **British Medical Journal**, v. 32, p.151-154, 1960.

CRYSTAL, M. A.; NORSWORTHY, G. D. Hipertireoidismo. In: NORSWORTHY, G. D.; CRYSTAL, M. A.; GRACE, S. F.; TILLEY, L. P. **O paciente felino**. 2. ed. São Paulo: Manole, 2004. p. 333-341.

CUNNINGHAM, J.G. Glândulas endócrinas e suas funções. In: _____. **Tratado de fisiologia veterinária**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 579p.

DIBARTOLA, S.P.; BROOME, M.R.; STEIN, B.S.; NIXON, M. Effect of treatment of hyperthyroidism on renal function in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.6, p.875-878, 1996.

DIBARTOLA, S.P.; RUTGERS, H.C.; ZACK, P.M.; TARR, M.J. Clinicopathologic findings associated with chronic renal disease in cats: 74 cases (1973-1984). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 190, p. 1196-1202, 1987.

FARIA, V. P.; CORGOZINHO, K. B.; MOREIRA, L.; FERREIRA, A. M. R.; SOUZA, H. J. Avaliação do perfil clínico e laboratorial de gatos hipertireoideos com ou sem lobo tireoidiano aumentado a palpação cervical. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 33, n.1, p. 80-85, 2013.

FORREST, L.J.; BATY, C.J.; METCALFD, M.R.; THRALLED, D.E. Feline hyperthyroidism: efficacy of treatment using volumetric analysis for radioiodine dose calculation. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v.37, n. 2, p.141-145, 1996.

GRAVES, T.K.; OLIVIER, N.B.; NACHREINER, R.F.; KRUGER, J.M.; WALSHAW, R.; STICKLE, R.L.Changes in renal function associated with treatment of hyperthyroidism in cats. **American Journal Veterinary Research**, v.55, p.1745–1749, 1994.

GUNN-MOORE, D. Endocrinopathies. **Veterinary Clinics of North America: small animal practice**, v. 35, p. 171-210, 2005.

GUPTILL, L.; SCOTT-MONCRIEFF, C. R.; JANOVITZ,E. B.;BLEVINS, W.E.; YOHN, S.E.; DENICOLA, D.B. Response to high-dose radioactive iodine administration in cats with thyroid carcinoma that had previously undergone surgery. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.207, p. 1055, 1995.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Hormônios metabólicos da tireóide.In: _____.**Tratado de fisiologia médica**.12. ed. São Paulo: Elsevier, 2011. 1151 p.

HARLEY, M.E.; PETERSON, C. E.; LANGSTON,C.E.; NICHOLS, R. Iris stages of chronic kidney disease before and after treatment with radioiodine in cats with hyperthyroidism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 25, p. 678-679, 2011.

HARVEY, A. M.; HIBBERT, A.; BARRETT, E. L.; DAY, M. J.; QUIGGIN, A. V.; BRANNAN, R. M.; CANEY, S. M. Scintigraphic findings in 120 hyperthyroid cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 11, p. 96-106, 2009.

HIBBERT, A. M.; GRUFFYDD-JONES, T.; BARRET, E. L.; DAY, M. J.; HARVEY, A. M. Feline thyroid carcinoma: diagnosis and response to high-dose radioactive iodine treatment. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.11, n.2, p.116-124, 2009.

IRIS. INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY. **Staging of CKD**. 2009. Disponível em: <http://www.iris-kidney.com/pdf/003-5559.001-iris-website-staging-of-ckd-pdf_220116-final.pdf>. Acesso em: 23set. 2017.

JONES, T. C.; HUNT, R. D.; KING, N. W. Glândulas endócrinas. In: _____. **Patologia veterinária**. São Paulo: Manole, 2000. 1415p.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Glândulas endócrinas. In: _____. **Histologia básica**.Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.427 p.

LANGSTON, C. E.; REINE, N.J. Hyperthyroidism and the kidney. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v.21, p.17-21, 2006.

LAPOINT, C.; BÉLANGER, M.C.; DUNN, M.; MOREAU, M.; BÉDARD, C. N-acetyl-beta-D-glucosaminidase index as an early biomarker for chronic kidney disease in cats with hyperthyroidism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.22, p.1103–1110, 2008.

LEAV, I.; SHILLER, A.C.; RIJNBERK, A.; LEGG, M.D.; KINDEREN, P.J. Adenomas and carcinomas of the canine and feline thyroid. **American Journal Pathology**, v. 83, p. 61-93, 1976.

MEEKING, S.A. Thyroid disorders in the geriatric patient. **Veterinary Clinics of North America: small animal practice**, v. 35, p.635-653, 2005.

MERIC, S.M.; RUBIN, S. I. Serumthyroxine 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.

MILNER, R.J.; CHANNELL, C.D.; LEVY, J.K.; SCHAEER, M. Survival times for cats with hyperthyroidism treated with iodine 131, methimazole, or both: 167 cases (1996–2003). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.228, p. 559–563, 2006.

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. Pathogenesis of feline hyperthyroidism. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 4, p. 167–169, 2002.

MOONEY, C. T. Radioactive iodine therapy for feline hyperthyroidism: efficacy and administration routes. **Journal of Small Animal Practice**, v. 35, p. 289-294, 1994.

MOONEY, C. T.; FEEMAN, L. M. Sistema endócrino. In: CHANDLER, E. A.; GASKELL, C. J.; GASKELL, R. M. **Clínica e terapêutica em felinos**. Rio de Janeiro: Roca, 2006. p. 429-471.

MOONEY, C. T.; PETERSON, M. E. Feline hyperthyroidism. In: MOONEY, C. T.; PETERSON, M. E. **Manual of endocrinology**. 3. ed. Gloucester, UK: British Small Animal Veterinary Association, 2004. p. 95-111.

MOONEY, C. T.; PETERSON, M. E. Hipertireoidismo felino. In: _____. **Manual de endocrinologia felina**. São Paulo: Roca, 2009. p.115-135.

NAAN, E.C.; KIRPENSTEIJN, J.; KOOISTRA, H.S.; PETERS, M.E. Results of thyroidectomy in 101 cats with hyperthyroidism. **Veterinary Surgery**, v. 35, p.287–293, 2006.

NELSON, R. W.; COUTO, C.G. Distúrbios da glândula tireoide. In: _____. **Medicina interna de pequenos animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. 1324p.

NORSWORTHY, G. D.; ADAMS, V. J.; McELHANEY, M. R.; MILIOS, J. A. Relationship between semi-quantitative thyroid palpation and total thyroxine

concentration in cats with and without hyperthyroidism. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 4, p. 139–143, 2002.

NUSSBAUM, L.K.; SCAVELLI, T.D.; SCAVELLI, D.M.; PINTAR, J.; HENDERSON, A.K.; DEMARCO, J.A.; WORWAG, S.; BASTIAN, R.P.; KITTNER, H.S. Abdominal ultrasound examination findings in 534 hyperthyroid cats referred for radioiodine treatment between 2007–2010. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.29, p.1069–1073, 2015.

NYKAMP, S.G.; DYKES, N.L.; ZARFOSS, M.K.; SCARLETT, J.M. Association of the risk of development of hypothyroidism after iodine 131 treatment with the pretreatment pattern of sodium pertechnetate Tc 99m 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.

OMAN, R.; LUNN, K.F. Outcome of radioactive iodine therapy in cats receiving recent methimazole therapy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 25, p. 684, 2011.

PETERSON, M.E. Diagnostic testing for feline thyroid disease: hypothyroidism. **Compendium Continuing Education for Veterinarians**, v. 35, n. 8, p. E4, 2013.

PETERSON, M. E. Feline hyperthyroidism: an animal model for toxic nodular goiter. **Journal of Endocrinology**, v. 223, p. 97-114, 2014.

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

PETERSON, M. E.; BECKER, D. V. Radioiodine treatment of 524 cats with hyperthyroidism. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 207, p. 1422-1428, 1995.

PETERSON, M. E.; BROOME, M. R. Hyperthyroid cats on long term medical treatment show a progressive increase in the prevalence of large thyroid tumors, intrathoracic thyroid masses, and suspected thyroid carcinoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 26, n. 6, p. 1523, 2012.

PETERSON, M. E.; BROOME, M. R. Thyroid scintigraphy findings in 2096 cats with hyperthyroidism. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 56, p. 84-95, 2015.

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, 2015.

PETERSON, M. E.; GAMBLE, D. A. Effect of non thyroid illness on serum thyroxine concentrations in cats: 494 cases (1988). **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 197, n. 9, p. 1422-1428, 1990.

PETERSON, M. E.; GUTERL, J. N.; NICHOLS, R.; RISHNIW, M. Evaluation of serum thyroid stimulating hormone concentration as a diagnostic test for

hyperthyroidism in cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 29, p. 1203-1208, 1990.

PETERSON, M. E.; KINTZER, P. P. Methimazole treatment of 262 cats with hyperthyroidism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 2, n. 3, p. 150-157, 1988.

PETERSON, M. E.; KINTZER, P. P.; CAVANAGH, P. G.; FOX, P. R.; FERGUSON, D. C.; JOHNSON, G. F.; BECKER, D. V. Feline hyperthyroidism: Pretreatment clinical and laboratory evaluation of 131 cases. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 183, n. 1, p. 103-110, 1983.

PETERSON, M. E.; MELIAN, C.; NICHOLS, R. Measurement of serum concentrations of free thyroxine, total thyroxine and total triiodothyronine in cats with hyperthyroidism and cats with nonthyroidal disease. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 218, p. 529-536, 2001.

PETERSON, M. E.; NICHOLS, R.; RISHNIW, M. Serum thyroxine and thyroid stimulating hormone concentration in hyperthyroid cats that develop azotaemia after radio iodine therapy. **Journal of Small Animal Practice**, v.58, p. 519-530, 2017.

PETERSON, M. E.; VARELA, F. V.; RISHNIW, M.; POLZIN, D. J. Evaluation of serum symmetric dimethylarginine (sdma) concentration as a marker for masked chronic kidney disease in cats with hyperthyroidism. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 19, p. 967, 2017.

PUIG, J.; CATTIN, I.; SETH, M. Concurrent diseases in hyperthyroid cats undergoing assessment prior to radioiodine treatment. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 17, n. 6, p. 537-542, 2015.

RECHE-JR, A.; HAIPEK, K.; OLIVEIRA, R. A.; DANIEL, A. G. T.; TARANTI, L. Hipertireoidismo em felinos: revisão de literatura e estudo retrospectivo. **Medvop - Revista Científica de Medicina Veterinária**, v. 5, n. 14, p. 16-21, 2007.

RIENSCH, M. R.; GRAVES, T. K.; SCHAEFFER, D. J. An investigation of predictors of renal insufficiency following treatment of hyperthyroidism in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 10, p. 160-166, 2008.

SALISBURY, S.K. Hyperthyroidism in cats. **The Compendium Collection**, v.13, n.9, p.172-178, 1991.

SLATER, M.R.; KOMKOV, A.; ROBINSON, L.E.; HIGHTOWER, D. Long-term follow-up of hyperthyroid cats treated with iodine 131. **Veterinary Radiology and Ultrasound**, v.35, p.204-209, 1994.

SOLOMON, D. H. Radioiodine. Iodine 131. In: INGBAR, S. H.; BRAVERMAN, L. E. **The thyroid**. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1986. p. 1001-1003.

SOUZA, H. J. M.; REZENDE, P. P.; CORGOZINHO, K. B.; NEVES, A.; CUNHA, S. C. S.; DAMICO, C. B. Estudo preliminar do hipertireoidismo felino: perfil clínico e laboratorial de 43 casos (1999-2006). **Medvop - Revista Científica de Medicina Veterinária**, v. 5, p. 152-157, 2007.

SYME, H. M. Cardiovascular and renal manifestations of hyperthyroidism. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v. 37, p.723-743, 2007.

SYME, H.M.; ELLIOTT, J. Evaluation of proteinuria in hyperthyroid cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.15, p.299, 2001.

TREPANIER, L.A. Medical management of hyperthyroidism. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 21, p.22-28, 2006.

TREPANIER, L.A.;HOFFMAN, S.B.; KROLL, M.; RODAN, I.; CHALLONER, L. Efficacy and safety of once versus twice daily administration of methimazole in cats with hyperthyroidism. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 222, p.954-958, 2003.

TURREL, J.M.;FELDMAN, E.C.; HAYS, M.; HORNOF, W.J. Radioactive iodine therapy in cats with hyperthyroidism. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 184, n.5, p. 554-559, 1984.

VAN HOEK, I.; DAMINET, S. Interactions between thyroid and kidney function in pathological conditions of these organ systems: a review. **General and Comparative Endocrinology**, v.160,p. 205–215, 2009.

VAN HOEK, I.; DAMINET, S.; NOTEBAERT, S.; JANSSENS, I.; MEYER, E. Immunoassay of urinary retinol binding protein as a putative renal marker in cats.**Journal of Immunological Methods**, v.329, p.208-213, 2008.

VAN HOEK, I.; MEYER, E.; DUCHATEAU, L.; PEREMANS, K.; SMETS, P.; DAMINET, S. Retinol binding protein in serum and urine in hyperthyroid cats before and after treatment with radioiodine. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.23, p.1031-1037, 2009.

VOLCKAERT, V.; VANDERMEULEN, E.; DOBBELEIR, A.; DUCHATEAU, L.; SAUNDERS, J.H.; PEREMANS, K. Effect of thyroid volume on radioiodine therapy outcome in hyperthyroid cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 18, n. 2, p.1-6, 2015.

WAKELING, J.; MOORE, K.; ELLIOTT, J.; SYME, H. Diagnosis of hyperthyroidism in cats with mild chronic kidney disease. **Journal of Small Animal Practice**, v. 49, n. 6, p. 287-94, 2008.

WAKELING, J.; ROB, C.; ELLIOT, J.; SYME, H. Survival of hyperthyroid cat is not affected by post treatment azotaemia. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.20, p.1523, 2006.

WARD, C.R. Feline thyroid storm. **Veterinary Clinics of North America: small animal practice**, v. 37, p.745–754, 2007.

WILLIAMS, T. L.; ELLIOT, 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.; ELLIOT, J.; SYME, H. M. Effect on renal function of restoration of euthyroidism in hyperthyroid cats with iatrogenic hypothyroidism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 4, p. 1251-1255, 2014.

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.

APÊNDICES

APÊNDICE A -- Ofício da Comissão Nacional de Energia Nuclear para licenciamento do serviço de radioiodoterapia na Clínica Veterinária VetMasters - São Paulo -2013-2017

Ofício: 6697/2017- CGMI/CNEN

Rio de Janeiro, 11/8/2017

Ilmo. Senhor,

ARCHIVALDO RECHE JUNIOR- TITULAR DA INSTALAÇÃO.
COMERCIAL E CLÍNICA VETERINÁRIA VETMASTERS LTDA
CNPJ: 67.930.446/0001-96
Matrícula: 15961.
Processo: 01341.001491/2014

AV PACAEMBU, 1166 - PACAEMBU
CEP.: 01234-000 SAO PAULO - SP

Assunto: **RENOVAÇÃO AUTORIZAÇÃO ESPECÍFICA**
Referência: 2017SCRA0985

Prezado Senhor,

Tendo em vista o atendimento dos requisitos normativos desta Comissão Nacional de Energia Nuclear, vimos por meio deste, autorizar esta instituição, sob o ponto de vista de proteção radiológica, a operar na área de Medicina Nuclear.

O prazo de validade deste documento termina em **08 de agosto de 2020**.

O cumprimento dos requisitos estabelecidos tanto no Plano de Radioproteção quanto nas Normas da CNEN é responsabilidade principal de Vossa Senhoria, TITULAR DA INSTALAÇÃO. A não observância de tais requerimentos poderá dar origem às ações previstas no art. 29 da norma CNEN-NN-6.02 (resolução 166/2014, abril 2014).

1- Pessoal:

Médico Nuclear: Sonia Marie Tagima (AN 0272).

Supervisor de proteção radiológica: Pedro Adissy Ferrari (FM 0272).

2- Prática autorizada: diagnóstico e terapia com internação (felinos).

3- Local de internação:

Sala com gaiolas individuais.

4- Quantidades autorizadas para aquisição:

¹³¹I: 20mCi, semanais

Ofício: 6697/2017- CGMI/CNEN

Rio de Janeiro, 11/8/2017

Quantidades superiores às especificadas acima poderão ser revistas mediante justificativa, incluindo:

- (i) consumo mensal do(s) radiofármaco(s) a serem alterados e previsão de demanda futura, para cada tipo de diagnóstico ou tratamento realizado;
- (ii) atividade a ser administrada para cada diagnóstico ou tratamento;
- (iii) adequação das instalações indispensáveis do Serviço para o atendimento da demanda.
- (iv) gerência de rejeitos, incluindo a justificativa técnica (memória de cálculos) para eliminação dos rejeitos líquidos e sólidos, segundo a norma CNEN-NN-8.01 (resolução 167/14).
- (v) demonstração de que não há necessidade de Autorização para Modificação de Itens Importantes à Segurança, incluindo alterações estruturais, para a observância dos limites de dose estabelecidos por esta Comissão. Caso tal demonstração não seja possível deverá ser atendido o estabelecido no parágrafo único do art. 15 da norma CNEN-NN-6.02 (resolução 166/2014).

A renovação da presente autorização deverá ser requerida com um mês de antecedência, mediante atendimento ao disposto na Lei 9.765 de 17 de dezembro de 1998, publicada no Diário Oficial da União de 18 de dezembro de 1998, número 243, página 127 e 128, e portaria CNEN 001 de 07 de janeiro de 1999; que condiciona essa renovação ao envio de requerimento próprio eletrônico “Solicitação e concessão de Registro e Autorização” (SCRA) e guia de recolhimento da Taxa de Licenciamento e Controle (TLC) ou declaração de isenção, conforme aplicável.

Esclarecimentos adicionais, bem como modelos de procedimentos, requerimentos e guia de recolhimento da TLC, estão disponíveis no endereço eletrônico <http://www.cnen.gov.br>.

Obs: este ofício revoga e substitui o ofício 5475/2016 CGMI/CNEN de 23/03/2016.

Atenciosamente,

Alessandro Facure Neves de Salles Soares
Coordenador Geral
Coordenação Geral de Instalações Médicas e Industriais

APÊNDICE B -- Dados individuais dos pacientes do grupo que recebeu metimazol previamente segundo a raça, idade e sexo - São Paulo - 2013-2017

Identificação	Raça	Idade (meses)	Idade (anos)	Sexo
1	SRD	169	14,1	Macho
2	SRD	133	11,1	Macho
3	SIAMÊS	132	11	Macho
4	SIAMÊS	169	14,1	Macho
5	SRD	145	12,1	Macho
6	SRD	146	12,2	Macho
7	PERSA	146	12,2	Macho
8	SRD	156	13	Macho
9	PERSA	134	6,1	Macho
10	SRD	185	15,4	Macho
11	PERSA	94	7,8	Macho
12	SRD	140	11,7	Macho
13	PERSA	213	17,7	Fêmea
14	SRD	180	15	Fêmea
15	SRD	232	19,3	Fêmea
16	SRD	204	17	Fêmea
17	SRD	157	13,1	Fêmea
18	SRD	180	15	Fêmea
19	SRD	192	16	Fêmea
20	SRD	189	15,8	Fêmea
21	SIAMÊS	204	17	Fêmea
22	SRD	180	15	Fêmea
23	SRD	141	11,8	Fêmea
24	SRD	128	10,7	Fêmea
25	SRD	168	14	Fêmea
26	SRD	132	11	Fêmea
27	SRD	131	10,9	Fêmea
28	SRD	216	18	Fêmea
29	SRD	163	13,6	Fêmea
30	SRD	180	15	Fêmea

APÊNDICE C -- Dados individuais dos pacientes do grupo que não recebeu metimazol previamente segundo a raça, idade e sexo - São Paulo - 2013-2017

Identificação	Raça	Idade (meses)	Idade (anos)	Sexo
31	SRD	197	16,4	Macho
32	SRD	158	13,2	Macho
33	SRD	210	17,5	Macho
34	SRD	131	10,9	Macho
35	SRD	179	14,9	Macho
36	SRD	182	15,2	Macho
37	SRD	150	12,5	Macho
38	EXÓTICO	144	12	Macho
39	SRD	127	10,6	Macho
40	SRD	180	15	Macho
41	SRD	172	14,3	Macho
42	SRD	143	11,9	Macho
43	SRD	99	8,3	Fêmea
44	SIAMÊS	215	17,9	Fêmea
45	SRD	145	12,1	Fêmea
46	SRD	214	17,8	Fêmea
47	SRD	141	11,8	Fêmea
48	SRD	174	14,5	Fêmea
49	SRD	134	6,1	Fêmea
50	SRD	197	16,4	Fêmea
51	SRD	231	19,2	Fêmea
52	SIAMÊS	161	13,4	Fêmea
53	SRD	174	14,5	Fêmea
54	SRD	149	12,4	Fêmea
55	SRD	169	14,1	Fêmea
56	SRD	179	14,9	Fêmea
57	SRD	148	12,3	Fêmea
58	SIAMÊS	168	14	Fêmea
59	SRD	144	12	Fêmea
60	SRD	133	11,1	Fêmea

APÊNDICE D - Dados individuais dos pacientes do grupo que recebeu metimazol previamente de acordo com a dose de iodo (mCi), dose por peso corporal, valores séricos antes e após terapia com I-131 de T4 total, ureia, creatinina, ALT e FA antes da terapia com I-131 - São Paulo - 2013-2017

Identificação	mCi	mCi/peso	T4 antes I-131	T4 depois I-131	Creat antes I-131	Creat depois I-131	Uréia antes I-131	Uréia depois I-131	ALT antes I-131	ALT depois I-131	FA antes I-131
1	3,30	---	4,22	1,18	---	1,50	---	61,00	---	89,00	---
2	3,20	---	5,07	3,13	1,33	---	62,47	---	77,00	---	---
3	2,00	0,51	6,4	3,27	1,30	2,00	49,00	53,4	160	99,5	71
4	2,50	0,57	7,62	0,84	1,53	3,78	79,00	78,00	282,00	47,00	85,00
5	4,09	1,51	9,48	3,87	0,95	2,42	71,82	62,30	83,00	63,00	205,00
6	3,00	1,11	11,9	2,46	1,34	1,70	48,58	54,40	225,00	41,90	73,79
7	3,06	---	13,99	9,14	0,54	0,50	44,40	51,00	429,00	357,00	---
8	3,00	0,91	15,28	4,99	0,61	1,20	40,10	47,00	689,00	99,5	140
9	3,80	---	16,18	2,51	0,65	0,80	17,39	33,00	186,00	---	---
10	2,70	1,00	17,79	6	1,00	1,10	57,00	69,00	1725,00	1230,00	---
11	4,08	2,55	19,15	20,37	---	---	---	---	---	---	---
12	4,10	0,91	20,42	18,4	0,63	---	67,66	---	1494,00	---	---
13	2,30	0,82	4,82	4,63	1,35	3,94	101,26	138,47	121,00	67,00	19,3
14	4,00	1,11	6,13	0,8	1,22	2,90	53,00	99,20	192,00	145,00	157,00
15	2,75	1,43	7,62	0,31	0,95	0,82	40,51	47,27	77,00	38,00	130,00
16	3,50	1,40	8,67	3	1,75	2,70	58,00	64,00	180	73,00	60
17	2,50	0,76	9,45	0,56	1,10	1,60	45,20	70,00	712,40	---	---
18	3,00	1,67	9,71	4,2	1,70	3,10	96,10	123	326,00	98,00	65,00
19	2,50	0,89	10,3	0,78	1,20	1,82	79,00	89,90	163,00	38	64
20	2,10	0,81	10,53	11,58	1,20	1,20	52,30	52,30	199,00	199,00	---
21	3,44	1,35	11,83	0,38	1,46	2,52	62,97	82,28	---	82,00	---
22	3,00	0,83	12,87	5,47	0,9	2,4	76,00	98,3	438,00	267	172
23	2,87	1,25	13,72	10,9	0,61	0,60	53,46	62,84	191,00	578,00	51,00
24	3,45	---	14,39	0,89	---	0,90	---	39,50	---	---	---
25	3,00	1,20	16,7	5,3	0,60	2,2	43,00	98	1011,00	456	191
26	2,70	0,67	16,9	1,6	0,50	1,70	55,00	43,80	389,00	47,10	171,00
27	3,00	---	16,98	2,54	0,55	---	---	---	335,00	212,00	116,00
28	3,50	1,03	18,35	3,1	0,90	2,5	31	76	530,00	214	168
29	3,10	1,24	22,97	3,52	0,50	0,50	32,97	32,97	---	---	---
30	2,80	0,96	10,49	6,3	1,10	2,00	41,70	101,00	316	123	160

--- Não realizado - Valores de referência utilizados: T4 total (1,5-4,0µg/dL), creatinina ($\leq$ 1,6 mg/dL), uréia (30-65mg/dL), ALT (6-83 UI/L), FA (4-81 UI/L).

APÊNDICE E - Dados individuais dos pacientes do grupo que não recebeu metimazol previamente de acordo com a dose de iodo (mCi), dose por peso corporal, valores séricos antes e após terapia com I-131 de T4 total, uréia, creatinina, ALT e FA antes da terapia com I-131 - São Paulo - 2013-2017

Identificação	mCi	mCi / peso	T4 antes I- 131	T4 depois I- 131	Creat antes I-131	Creat depois I-131	Uréia antes I-131	Uréia depois I-131	ALT antes I- 131	ALT depois I-131	FA antes I- 131
31	2,20	0,56	5,74	3,23	1,25	1,88	66,00	99,84	99,00	62,89	---
32	2,60	0,57	5,86	1,87	1,15	1,67	48,00	---	239,00	101,00	126,00
33	2,83	0,58	5,87	1,83	1,49	---	56,99	---	87,00	---	71,00
34	3,30	0,82	6,01	1,26	1,20	1,75	40,50	42,19	303,80	183,00	---
35	2,50	0,59	7,56	2,78	1,10	1,20	19,00	19,00	160,00	---	146,00
36	2,51	0,55	7,92	1,37	1,16	1,77	62,12	---	146,70	103,00	---
37	2,88	0,55	8,35	13,06	1,40	0,80	---	69,00	370,00	612,00	---
38	2,50	0,45	8,45	2,12	1,76	1,76	41,21	41,21	120,34	120,34	27,64
39	2,80	0,49	10,35	0,8	1,35	1,76	50,00	57,76	329,00	60,00	100,00
40	2,56	0,53	10,41	1,07	1,20	1,80	30,00	57,30	330,00	62,80	99,00
41	4,06	1,07	11,89	0,43	1,12	2,50	39,41	78,70	418,00	52,30	169,00
42	2,75	---	19,72	2,96	0,59	1,30	49,00	78,76	579,00	334,42	189,00
43	2,20	0,35	3,88	2,61	1,00	1,60	45,20	43,20	41,90	26,10	49,70
44	2,38	0,57	4,55	2,52	1,46	1,61	59,14	65,35	353,00	153,00	41,40
45	2,05	0,64	4,61	1,51	1,20	1,45	43,50	70,26	314,30	58,00	---
46	2,00	0,48	5,13	0,99	1,36	1,40	41,00	62,00	56,00	41,00	---
47	2,50	0,79	5,74	1,88	1,10	1,50	26,00	---	1547,00	---	465,00
48	2,23	0,71	7,68	1,99	1,00	1,27	48,80	---	178,10	25,00	55,20
49	2,50	0,96	8,21	2,01	---	1,10	31,00	69,40	---	99,50	---
50	2,83	1,10	9,33	0,96	1,20	---	73,80	---	513,30	---	110,60
51	3,06	1,11	10,08	1,81	0,75	---	63,61	---	241,00	---	160,00
52	2,70	---	10,6	9,52	0,50	0,81	43,00	40,00	189,00	225,00	99,00
53	2,62	0,82	11,32	1,54	1,19	1,19	84,23	84,23	142,00	142,00	---
54	3,50	1,17	13,48	0,41	0,74	2,07	84,70	---	---	---	---
55	3,09	1,14	13,55	0,87	0,79	1,14	32,23	41,48	1478,00	33,00	170,00
56	2,70	---	15	9,34	1,30	1,02	54,42	66,24	272,00	136,00	123,00
57	2,49	1,08	15,1	0,46	0,61	---	73,93	---	588,00	---	---
58	3,26	1,55	15,51	0,78	0,65	1,20	38,09	54,45	451,00	96,00	145,00
59	3,00	0,79	20,4	7,94	0,90	1,30	24,20	54,60	99,50	120,50	82,90
60	2,50	1,05	21,67	1,05	---	1,02	---	41,06	---	118,00	---

--- Não realizado - Valores de referência utilizados: T4 total (1,5-4,0µg/dL), creatinina (≤1,6mg/dL), uréia (30-65mg/dL), ALT (6-83 UI/L), FA (4-81 UI/L).

APÊNDICE F- Estadiamento da DRC de acordo com a IRIS - International Renal Interest Society - São Paulo -2013-2017

Estágio I	Não azotêmico Creatinina: < 1,6 mg/dL	Paciente assintomático
Estágio II	Azotemia discreta Creatinina: 1,6 mg/dL - 2,8 mg/dL	Sintomas leves ou ausentes
Estágio III	Azotemia moderada Creatinina: 2,9mg/dL - 5,0 mg/dL	Possibilidade de sintomatologia sistêmica
Estágio IV	Azotemia grave Creatinina: > 5,0 mg/dL	Sintomas sistêmicos presentes

APÊNDICE G- Escore utilizado para escolha da dose de I-131 utilizada nos gatos hipertireoideos-
São Paulo -2013-2017

Fator avaliado	Classificação	Escore
Manifestações clínicas	Leve	1
	Moderada	2
	Grave	3
Concentração sérica de T4 total	< 125 nmol/L ou	1
	125 a 250 nmol/L	2
	> 250 nmol/L	3
Tamanho estimado da hiperplasia (bócio)	<1,0 x 0,5 cm	1
	1,0 x 0,5 cm a 3,0 x 1,0 cm	2
	> 3,0 x 1,0 cm	3

A gravidade das manifestações clínicas é determinada com base no número e magnitude dos sintomas e duração da doença.

O tamanho da hiperplasia é estimado por palpação das glândulas da tireóide. Diante o aumento bilateral dos lobos da tireóide, somar-se-á o tamanho de cada lobo para determinar o escore

Gatos classificados com escore total de 3, 4 ou 5 devem receber dose baixa de I-131 (2,0 a 3,4 mCi);

Gatos com escore total de 6 ou 7 devem ser tratados com dose moderada de I-131 (3,5 a 4,4 mCi);

Gatos com com escore total de 8 ou 9 devem receber dose alta de I-131 (4,5 a 6,0 mCi).

Fonte: Adaptado de Peterson; Becker (1995).