



Carcinoma subtipo folicular de tireoide em canino: relato de caso

[*Subtype of follicular thyroid carcinoma in a canine: case report*]

"Relato de caso/Case report"

Cynthia Garcia^{1*} , Rúbia Schallenberger da Silva¹ , Wesley Renosto Lopes² , Júlia Tonioli da Silva¹ , Roberta do Nascimento Libardoni¹ , Andressa Antunes de Lima¹ , Michelli Westphal de Ataíde¹ , Heloisa Helena de Alcântara Barcellos¹ 

¹Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo-RS, Brasil.

²Clínica Veterinária Ducão, Caxias do Sul-RS, Brasil.

*Autora para correspondência/Corresponding author: E-mail: cinthiagarcia388@gmail.com

Resumo

Os tumores de tireoide representam 4% das neoplasias em cães, dentre estes, os carcinomas são os mais comuns, correspondendo a 88% dos tumores que afetam o órgão. Estes são caracterizados por seu rápido crescimento e invasividade. O presente trabalho objetiva relatar um caso de carcinoma subtipo folicular compacto de tireoide em um canino, com ênfase em seus aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos. Foi atendido um canino macho, castrado, sem raça definida, com sete anos, pesando 27 kg com queixa de dispneia há 60 dias, perda de peso, disфония e aumento de volume em topografia de glândula tireoide. Diante do exposto foi solicitado exame citopatológico, sendo sugestivo de carcinoma de tireoide. Deste modo, foi solicitada tomografia computadorizada para planejamento cirúrgico e optou-se pelo uso de fosfato de toceranib (3,25 mg/kg), três vezes na semana, associado ao piroxicam (0,3 mg/kg), uma vez ao dia, durante 60 dias para redução da massa e secção cirúrgica. O fragmento retirado foi encaminhado para análise histopatológica que confirmou o diagnóstico de carcinoma subtipo folicular. No pós-operatório, o paciente apresentou piora no quadro clínico e apesar do manejo intensivo, evoluiu para o óbito.

Palavras-chave: neoplasia; malignidade; diagnóstico; terapia adjuvante.

Abstract

Thyroid tumors represent 4% of neoplasms in dogs, being the most common carcinomas, corresponding to 88% of thyroid tumors. They are characterized by their rapid growth and invasiveness. The present study aims to report a case of compact follicular subtype thyroid carcinoma in a canine, with emphasis on its clinical, diagnostic and therapeutic aspects. A seven-year-old male, neutered, mixed-breed canine, weighing 27 kg, complained of dyspnea for 60 days, weight loss, dysphonia, and increased volume in the topography of the thyroid gland was treated. Ultrasound-guided fine-needle cytology was performed with a diagnosis suggestive of thyroid carcinoma. Afterwards, computed tomography was requested for surgical planning. As treatment, we chose to use toceranib phosphate (3.25 mg/kg), three times a week, associated with piroxicam (0.3 mg/kg), once a day, for 60 days, in which he presented reduction in the size of the mass and clinical signs, so the patient underwent surgical resection and a tissue fragment was sent for histopathological analysis, which confirmed the diagnosis of compact follicular subtype carcinoma. Postoperatively, the patient's clinical condition worsened and, despite intensive management, died.

Keywords: neoplasm; malignancy; diagnosis; adjuvant therapy.

Introdução

As neoplasias de tireoide são consideradas incomuns na espécie canina, sendo os carcinomas de tireoide os mais frequentes. Não é observada predileção sexual, contudo atinge principalmente

raças de médio a grande porte como Golden Retrievers, Beagles e Boxer, em idade senil (Tochetto et al., 2017; Wucherer e Wilke, 2010). Os principais sinais clínicos observados incluem dispneia, engasgos e dificuldade de deglutição,

Recebido 25 de agosto de 2022. Aceito 11 de fevereiro de 2023.

DOI: <https://doi.org/10.26605/medvet-v17n1-5184>



devido à compressão ou deslocamento do esôfago e/ou traqueia ocasionados pela massa neoplásica (Deitz et al., 2014). Além disso, devido à sua malignidade e rápida evolução para os gânglios linfáticos, o aumento de volume cervical se torna notável e palpável durante exame clínico em 38 a 60% dos casos (Tochetto et al., 2017).

Com isso, o diagnóstico presuntivo é realizado através da associação de exames de imagem como ultrassonografia e tomografia computadorizada e laboratoriais como citopatologia e histopatologia (Mooney, 2015). No que diz respeito a metástases, os pulmões, linfonodos submandibulares e retrofaringeos são as regiões mais acometidas (Mooney, 2015). A terapia para cães diagnosticados com carcinomas de tireoide compreende a tireoidectomia, além do uso da quimioterapia como adjuvante ao procedimento ou até mesmo como tratamento primário em casos de metástase ou estágio avançado (Wouda et al., 2015).

Esse trabalho objetiva relatar um caso de carcinoma subtipo folicular de tireoide em um canino, dando ênfase em sua apresentação clínica, aspectos diagnósticos e terapêuticos.

Descrição do caso

Foi atendido no Hospital Veterinário da Universidade de Passo Fundo, um canino macho, castrado, sem raça definida, com sete anos, pesando 27 kg com queixa principal de dispnéia há 60 dias, perda de peso, disfonía e aumento de volume em topografia de glândula tireoide. Ao exame clínico, à palpação da região ventro-cervical foi observado aumento de volume de aproximadamente 1,0 cm x 2,0 cm, de aspecto nodular, consistência firme e aderida. Diante disso, foram solicitados exames complementares: hemograma, bioquímica sérica (alanina aminotransferase - ALT, fosfatase alcalina - FA, albumina, ureia e creatinina), além de urinálise, relação proteína creatinina urinária (RPCU), radiografia de região cervical e torácica para melhor condução clínica do paciente.

Os resultados hematológicos não apresentaram alterações significativas. Na urinálise coletada por cistocentese foi observada presença de proteinúria e pH urinário alcalino 8,0 (ref: 5,5 – 7,5). A RPCU apresentou resultado 0,10, sendo o paciente considerado não proteinúrico. Na radiografia de região cervical em projeção latero-lateral direita e dorso ventral, foi possível visualizar a presença de uma estrutura circular

radiopaca medindo 28,7mm x 40,15mm em topografia de tireoide (Figura 1). Após isso, foi solicitada citologia por agulha fina (CAF) guiado por ultrassonografia do nódulo em região de tireoide. A análise citológica (Figura 2) sugeriu uma neoplasia epitelial maligna, como diferencial para um carcinoma de tireoide. Diante do diagnóstico sugestivo de carcinoma de tireoide, foram pesquisadas possíveis síndromes paraneoplásicas no paciente através da realização de painel hormonal tireoidiano, dosagem sérica de paratormônio e cálcio total. Destes, apenas o cálcio apresentou-se diminuído em 3,39 mg/dL (referência: 9,0-11,3). Foi realizada também radiografia torácica, não sendo observada presença de metástases pulmonares.

Com a finalidade de conforto para o paciente, através da redução dos sinais clínicos decorrente da compressão e citorredução da massa para tratamento cirúrgico com maior efetividade, optou-se pelo tratamento quimioterápico com toceranib (3,25 mg/kg, três vezes na semana), associado ao piroxicam (0,3 mg/kg, uma vez ao dia - SID). Além de suplementação de cálcio (75 mg/animal, via oral, SID, durante 30 dias), o que normalizou o nível sérico de cálcio após o tratamento (valor: 9,1 mg/dL). Para acompanhamento do paciente durante o tratamento supracitado, foram realizados exames laboratoriais a cada 15 dias: hemograma, bioquímicos hepáticos e renais, urinálise com RPCU, e pesquisa de sangue oculto nas fezes. Após 30 dias do início do tratamento com citorredutor, nova radiografia em região cervical em projeção latero-lateral foi realizada, onde o nódulo tireoidiano apresentou mensuração de 25,7mm x 31,5 mm (Figura 1B). Foi observada boa tolerância à dose instituída do fármaco, sem presença de efeitos clínicos adversos ao tratamento, assim como nos exames laboratoriais que se apresentaram normais.

Diante disso, foi solicitada tomografia computadorizada (TC) para planejamento cirúrgico. Através da TC foi observado que a neoplasia se encontrava de forma bilateral, associada a tromboembolos neoplásicos regionais. Também foi observado possibilidade de processo infiltrativo neoplásico em segmento esofágico e músculos esternotireoide/hioides e aritenoides. O paciente foi encaminhado para tireoidectomia e linfadenectomia. Durante o procedimento também foi realizada a retirada de porção do músculo esternotireoideo, devido ao seu envolvimento, assim como glândulas submandibulares bilaterais,

linfonodos submandibulares e retrofaríngeos. Durante o procedimento, o paciente apresentou como principal complicação a hemorragia, sendo realizado transfusão sanguínea transoperatória. A glândula tireoide e demais segmentos removidos foram encaminhados, em frascos de formol

tamponado a 10%, ao Laboratório de Patologia Animal da instituição para análise histopatológica, que confirmou um carcinoma subtipo folicular (Figura 3). As análises dos demais segmentos retirados não apresentaram metástases.

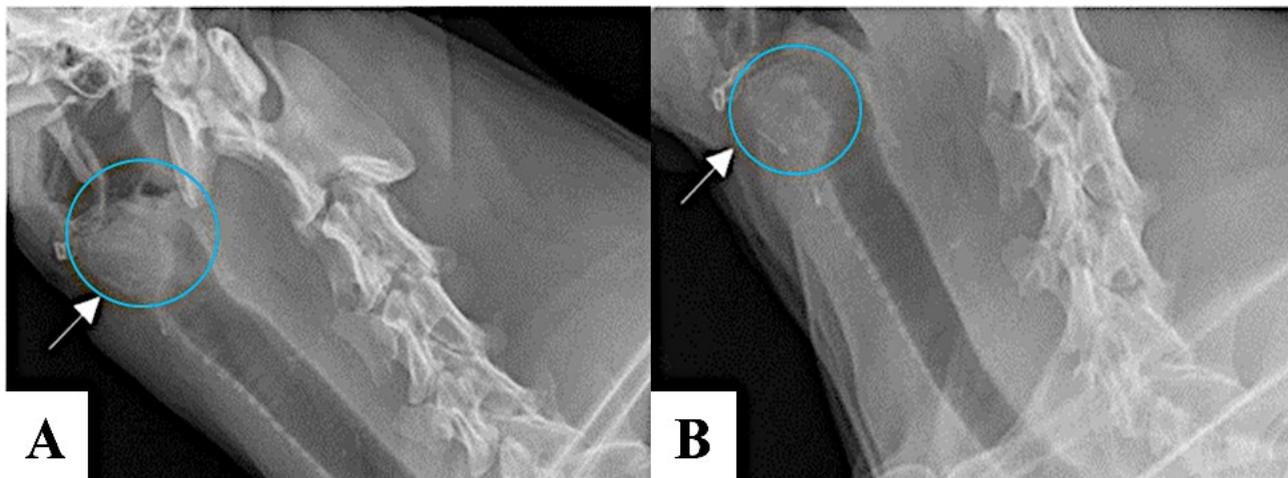


Figura 1. Canino, macho, sem raça definida, sete anos. (A) Radiografia de região cervical em projeção latero-lateral com presença de estrutura circular radiopaca medindo 28,7 X 40,15mm em topografia de tireoide. (B) Radiografia de região cervical projeção latero-lateral, após 30 dias de quimioterapia, com presença de estrutura circular radiopaca medindo 25,7mm X 31,5mm em topografia de tireoide.

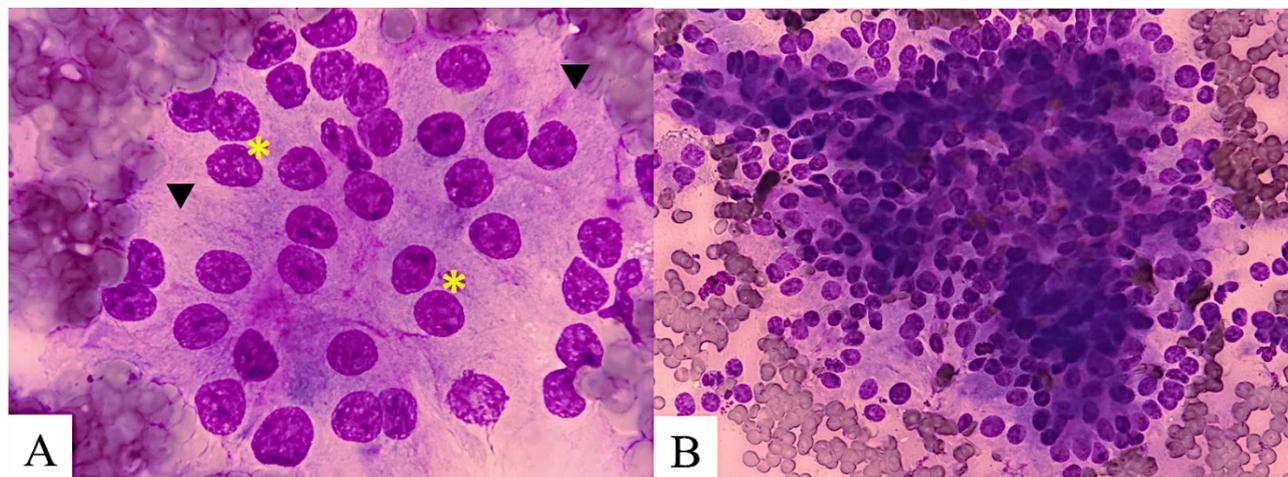


Figura 2. Canino, macho, sem raça definida, sete anos. Citologia aspirativa de tireoide guiada por ultrassonografia apresentando células epiteliais (asterisco) com moderada anisocitose, citoplasma basofílico, não delimitado (ponta de seta), por vezes vacuolizado, moderada anisocariose, cromatina grosseira e nucléolos evidentes em número de 1 a 3 achados sugestivos de neoplasia epitelial maligna, possivelmente um carcinoma da tireoide (A, B). Panótico rápido, objetiva 100x.

Foi instituído, como terapia pós-cirúrgica, fluidoterapia com Ringer Lactato (taxa de 8 ml.kg.hora⁻¹), cloridrato de metadona (0,3 mg/kg, via subcutânea - SC, quatro vezes ao dia - QID), cetamina (1 mg/kg SC, três vezes ao dia - TID), dipirona (25mg/kg, via intravenosa - IV, TID), enrofloxacina (5 mg/kg, via intramuscular - IM, duas vezes ao dia - BID), metronidazol (15 mg/kg IV, BID), fitomenadiona (5mg/kg SC, SID), ácido tranexâmico (25 mg/kg IV, BID) e dexametasona

(1mg/kg IV, BID), além de massagem com polissulfato de mucopolissacarídeo na região cirúrgica. A monitoração foi realizada de forma constante, sendo aferido a cada uma hora parâmetros como temperatura, saturação de oxigênio, frequência cardíaca e respiratória, pressão arterial sistólica (doppler), débito urinário, aferição da glicemia, lactato e avaliação de coloração da mucosa, além de manejos como troca de decúbito e limpeza dos pontos. Decorridas as

primeiras 24 horas do pós-cirúrgico, o paciente apresentava frequência respiratória elevada, em média 155 mpm, episódios de êmese, picos de hiperglicemia e hematócrito 13% (referência: 37-55). Devido a isso, foi acrescentado à prescrição terapêutica a ondansetrona (0,5 mg/kg IV, TID), omeprazol (1mg/kg IV, SID) e acepromazina (0,03 mg/kg IM, TID), além de sonda nasogástrica para alimentação. Além disso, realizada prova de

compatibilidade e nova transfusão sanguínea com sangue total. Decorridas 24 horas da nova prescrição, a frequência respiratória do paciente normalizou e o mesmo passou a apresentar interesse pelo alimento, já não sendo necessário alimentação via sonda. No entanto, passou a apresentar poliúria, em uma média de produção de 4ml.kg.hora⁻¹, desta forma foi reduzida a taxa de fluidoterapia para 40 ml/kg/dia.

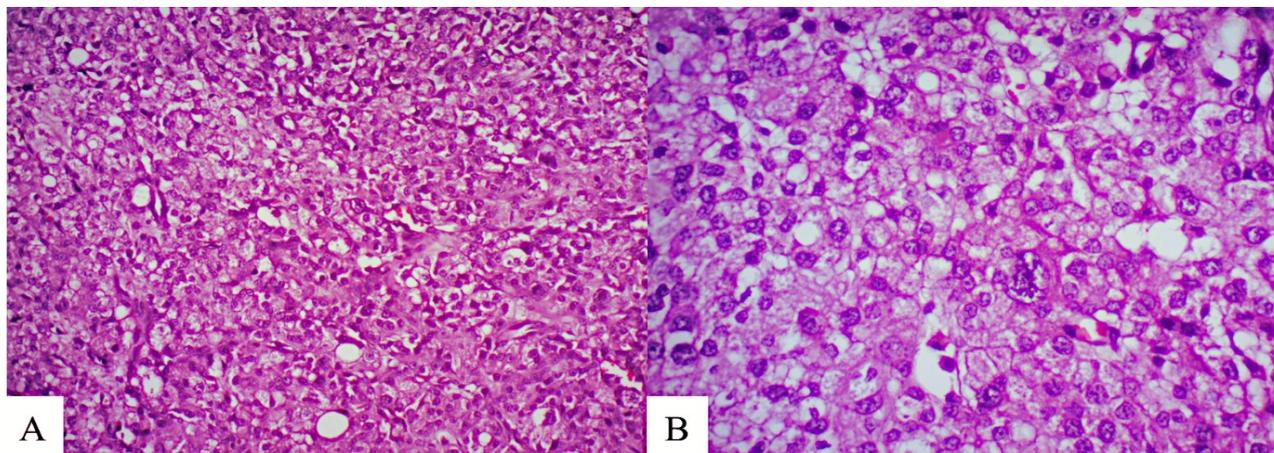


Figura 3. Canino, macho, sem raça definida, sete anos. (A) Análise histopatológica, microscópica, de glândula tireoide apresentando marcada perda da arquitetura associada à proliferação infiltrativa de células epiteliais malignas, arranjadas em padrão folicular irregular e ninhos compactos. Hematoxilina-eosina H&E, objetiva de 20x. (B) Células malignas com citoplasma eosinofílico amplo, finamente granuloso ou vacuolado; núcleo hiper cromático, arredondado com cromatina frouxa e moderada cariomegalia; nucléolos hiper cromáticos em número de 2 ou mais, caracterizando um carcinoma subtipo folicular-compacto. Hematoxilina e Eosina, objetiva de 40x.

No terceiro dia pós-cirúrgico o paciente apresentou dois episódios convulsivos, controlados com propofol (2mg/kg). Diante da suspeita de hipocalcemia, foi iniciado imediatamente suplementação com cálcio 90 mg/kg/dia, de forma endovenosa, associado à reposição de vitamina D 600 UI.kg⁻¹ (SID, VO). Foi realizado ecocardiograma no qual se observou ritmo sinusal com aberrância de condução intraventricular intermitente e atividade ectópica ventricular monomórfica, origem em ventrículo direito, com ritmo idioventricular acelerado. Novos exames bioquímicos e hemograma também foram solicitados, nos quais foi observado cálcio abaixo dos valores de referência (4,45 mg/dL) e elevação de ALT (982 U.I./L) e FA (301 U.I./L), desta forma mantida a suplementação de cálcio e iniciado silimarina (30 mg/kg SID, VO) e S-adenosil-metionina (20 mg/kg SID, VO). Ao quinto dia, cessou os episódios de convulsão e a produção urinária se normalizou. Em tentativa de retirada de traqueostomia foi observada paralisia laríngea, não sendo possível a retirada do acesso traqueal antes da laringectomia. No entanto, completando sete dias do pós-cirúrgico, o paciente apresentou uma

parada cardiorrespiratória de forma súbita, não respondendo às manobras de ressuscitação cardiopulmonar, vindo a óbito. O procedimento de necropsia foi solicitado, contudo não autorizado pelo tutor.

Discussão

Os tumores malignos das células foliculares da tireoide são vistos principalmente em cães com 9 a 15 anos de idade. Ao contrário dos humanos, em que as mulheres são mais afetadas, nenhuma prevalência de sexo foi observada em cães. Apesar do cão deste estudo não apresentar raça definida, percebe-se que Golden Retriever, Beagle e Boxer apresentam maior predisposição para a afecção (Rosol e Meuten, 2017), sendo que 90% dos tumores palpáveis clinicamente são malignos e acarretam sensibilidade em região ventral do pescoço, tosse, dispneia, disfonia, disfagia e edema ocasionados pela compressão tumoral (Deitz et al., 2014; Rosol e Meuten, 2017), sendo estes observados no paciente.

Após a identificação por palpação de possíveis alterações na tireoide, exames de imagem na região cervical devem ser realizados, pois

conseguem exibir adequadamente a morfologia da glândula tireoide e auxiliam na confirmação da presença de massas, se existe invasão tumoral local, informações sobre vascularização e possibilidade de metastização (Mooney, 2015). A realização de exame de triagem como a citologia por agulha fina foi de extrema importância neste caso, pois identificou tratar-se de uma neoplasia acometendo a tireoide. Na análise citológica os carcinomas são os mais comumente diagnosticados (Alleman e Choi, 2010). Outro achado característico inclui a presença de eritrócitos, devido a neoplasias malignas de tireoide apresentarem frequentemente elevada vascularização, quando comparadas a adenomas por exemplo (Pessina et al., 2016).

Devido a glândula tireoide estar envolvida em diversos processos de homeostase do organismo, síndromes paraneoplásicas, apesar de raramente diagnosticadas, devem ser pesquisadas em pacientes com citologia sugestiva para carcinomas. Neste caso, a hipocalcemia observada pode ser justificada devido a lesões nas glândulas paratireoides ocasionadas pela destruição tumoral (Nelson, 2015). A tomografia computadorizada (TC) foi fundamental para o planejamento cirúrgico e observação de possíveis metástases em estruturas adjacentes. Em cães com carcinomas de tireoide, a incidência de metástases varia de 60 a 80% (Barber, 2007). Com o devido planejamento cirúrgico realizado pelo auxílio da TC, o procedimento de tireoidectomia foi realizado. Também foram removidos cirurgicamente a porção do músculo esternotireóideo, glândulas submandibulares e linfonodos submandibulares e retrofaríngeos, devido à possibilidade dessas estruturas adjacentes ao tumor estarem acometidas (Fossum, 2014). Neste caso, a neoplasia acometia a tireoide de forma bilateral, sendo que, de acordo com a literatura, apenas 25 a 33% das neoplasias de tireoide são bilaterais (Herring et al., 2002). Dentre as complicações cirúrgicas, a paralisia laríngea adquirida no paciente é justificada devido a possíveis lesões aos nervos laríngeos recorrentes no transcirúrgico, ou até mesmo, devido à compressão tumoral (Ernandes Neto et al., 2012). O procedimento cirúrgico possibilitou o envio da amostra de tecidos para o exame histopatológico, considerado essencial para o diagnóstico definitivo (Mooney, 2015). Com a análise histopatológica foi realizado o diagnóstico definitivo de carcinoma subtipo folicular, sendo esse o tipo mais frequentemente diagnosticado em cães (Campos et

al., 2014). Microscopicamente não foram observadas metástases em demais tecidos encaminhados, o que demonstra uma boa resposta com a quimioterapia utilizada, visto que tumores de tireoide bilaterais apresentam 16 vezes mais chances de metástase quando comparado a tumores unilaterais (Théon et al., 2000).

O uso do citorredutor fosfato de toceranib, neste caso, apresentou resultados satisfatórios na diminuição da massa neoplásica. Este quimioterápico é considerado um inibidor da tirosina quinase, detém potencial para reduzir crescimento, proliferação e sobrevivência das células cancerígenas, além de possuir características imunomoduladoras (Chan, 2020). Sabe-se que na medicina humana são utilizados para tratamento de neoplasias de tireoide em estágio avançado (Liu et al., 2018). Na medicina veterinária seu uso foi validado inicialmente para tratamento de mastocitomas caninos, recorrentes ou não ressecáveis (Yancey et al., 2010). No entanto, o uso *off-label* foi descrito em uma variedade de tumores, incluindo carcinoma de tireoide e carcinomas de cabeça e pescoço, em que foi verificada evolução clínica em 74% dos casos (London et al., 2012). Em estudo mais atual, todos os cães portadores de carcinoma de tireoide obtiveram boa resposta clínica com o uso de toceranib (Sheppard-Olivares et al., 2020). Apesar dos ótimos efeitos já observados com o uso deste quimioterápico, efeitos colaterais envolvendo diarreia, úlceras gastrointestinais, sangramentos, anorexia, letargia, vômitos e perda de peso podem ocorrer (London et al., 2012). Dessa forma, o acompanhamento clínico e laboratorial do paciente com avaliação hepática, renal e pesquisa de sangue oculto nas fezes foram importantes para possível detecção precoce de efeitos colaterais decorrentes do tratamento.

É relevante acompanhar as concentrações séricas de cálcio anteriormente ao procedimento, de sete a 10 dias após, em caso de excisão ou lesão das glândulas paratireoides, além das concentrações de T4 (hormônio da tireoide) e TSH (hormônio estimulador da tireoide) após o procedimento cirúrgico. Se houver evidência de hipoparatiroidismo ou sintomas de hipocalcemia, é indicada a reposição de cálcio e vitamina D (Nelson, 2015). O paciente passou a apresentar episódios convulsivos após o procedimento cirúrgico, possivelmente, devido à presença de hipocalcemia, desta forma foi instituída a reposição de cálcio de forma endovenosa, associado à

reposição de vitamina D via oral, resultando na remissão da sintomatologia.

As alterações, principalmente em ventrículo direito evidenciadas no ecocardiograma pós cirúrgico, podem predispor à ocorrência de tromboembolismo pulmonar devido à disfunção ventricular direita moderada a grave, hipertensão pulmonar e presença de trombos livres em câmaras cardíacas direitas (Goldhaber, 2002). Diante disso, sugere-se que a possível *causa mortis* seja decorrente de um tromboembolismo pulmonar acarretando parada cardiopulmonar de forma súbita.

Conclusão

Neoplasias de tireoide devem estar entre os diagnósticos diferenciais de dispneia e disfonia, apesar da baixa casuística em cães. Desta forma, exames complementares são fundamentais para a elucidação clínica, dentre eles, destacam-se a citopatologia e a histopatologia, que foram ferramentas cruciais para auxílio diagnóstico e condução terapêutica adequada. Carcinomas do subtipo folicular geralmente estão associados a um prognóstico desfavorável, devido às suas características infiltrativas e metastáticas, contudo, o protocolo quimioterápico com toceranib demonstrou uma sobrevida de 150 dias ao paciente, diminuindo e até eliminando os sinais clínicos por alguns meses. O procedimento cirúrgico continua sendo um grande aliado, porém indicado com cautela de acordo com o estadiamento tumoral do paciente.

Conflito de interesse

Os autores declaram não existir conflito de interesses.

Referências

- Alleman, A.R.; Choi, U.S. Endocrine system. In: **Canine and feline cytology: a color atlas and interpretation guide**. 2nd ed. Raskin, R.E.; Meyer, D.J (Eds). St Louis: Saunders Elsevier, 2010. p. 383-394.
- Barber, L.G. Thyroid tumors in dogs and cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, 37: 755-773, 2007.
- Campos, M.; Ducatelle, R.; Kooistra, H.; Rutteman, G.; Duchateau, L.; Polis, I.; Daminet, S. Immunohistochemical expression of immunohistochemical marker staining and localization in canine thyroid carcinoma and potential therapeutic targets in canine thyroid carcinoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, 28: 564-570, 2014.
- Chan, C. **Palladia® in Pets**. The Pet Oncologist, 2020. Disponível em: <<https://www.thepetoncologist.com/blog/faqs-palladia-in-pets>>. Acesso em: 25ago22.
- Deitz, K.; Gilmour, L.; Wilke, V.; Riedesel, E. Computed tomographic appearance of canine thyroid tumours. **Journal of Small Animal Practice**, 55: 323-329, 2014.
- Ernandes Neto, M.; Tagliarini, J.V.; López, B.E.; Padovani, C.R.; Marques, M.D.A., Castilho, E.C.; Mazeto, G.M.F.S. Factors influencing thyroidectomy complications. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, 78: 63-69, 2012.
- Fossum, T.W. **Cirurgia de pequenos animais**. 4^a. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. 1640 p.
- Goldhaber, S.Z. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. **Annals of Internal Medicine**, 136: 691-700, 2002.
- Herring, E.S.; Smith, M.M.; Robertson, J.L. Lymph node staging of oral and maxillofacial neoplasms in 31 dogs and cats. **Journal of Veterinary Dentistry**, 19: 122-126, 2002.
- Liu, J.W.; Chen, C.; Loh, E.W.; Chu, C.C.; Wang, M.Y.; Ouyang, H.J.; Chang, Y.T.; Zhuang, W.Z.; Chou, C.W.; Huang, D.J. Tyrosine kinase inhibitors for advanced or metastatic thyroid cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Current Medical Research and Opinion**, 34: 795-803, 2018.
- London, C.; Mathie, T.; Stingle, N.; Clifford, C.; Haney, S.; Klein, M.K.; Beaver, L.; Vickery, K.; Vail, D.M.; Hershey, B. Preliminary evidence for biologic activity of toceranib phosphate (Palladia®) in solid tumours. **Veterinary and Comparative Oncology**, 10: 194-205, 2012.
- Mooney, C. Hipertireoidismo em cães. In: Money, C.T.; Peterson, M.E. (Eds.). **Manual de endocrinologia em cães e gatos**. V.4. Roca: São Paulo, 2015. p.139-148.
- Nelson, R.W. Distúrbios endócrinos. In: Nelson, R.W.; Couto, G.C. (Ed.). **Medicina interna de pequenos animais**. 5^a. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. p. 713-857.
- Pessina, P.; Castillo, V.; Sartore, I.; Borrego, J.; Meikle, A. Semiquantitative normal thyroid gland. **Veterinary and Comparative Oncology**, 14: e102-e112, 2016.

- Rosol, T.J.; Meuten, D.J. Tumors of the endocrine glands. In: Meuten, D.J. **Tumors in domestic animals**. 5th ed. Ames: John Wiley & Sons, 2017. p. 766-833.
- Sheppard-Olivares, S.; Bello, N.M.; Wood, E.; Szivek, A.; Biller, B.; Hocker, S.; Wouda, R. M. Toceranib phosphate in the treatment of canine thyroid carcinoma: 42 cases (2009-2018). **Veterinary and Comparative Oncology**, 18: 519-527, 2020.
- Théon, A.P.; Marks, S.L.; Feldman, E.S.; Griffey, S. Prognostic factors and patterns of treatment failure in dogs with unresectable differentiated thyroid carcinomas treated with megavoltage irradiation. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, 216: 1775-1779, 2000.
- Tochetto, C.; Silva, T.M.; Figuera, R.A.; Irigoyen, L.F.; Kommers, G.D. Neoplasmas da tireoide em cães: 26 casos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, 37: 1460-1466, 2017.
- Wouda, R.; Miller, M.; Chon, E.; Stein, T. Efeitos clínicos da administração de vinorelbina no tratamento de vários tipos de tumor maligno em cães: 58 casos (1997-2012). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, 246: 1230-1237, 2015.
- Wucherer, K.L.; Wilke, V. Thyroid cancer in dogs: an update based on 638 cases (1995–2005). **Journal of the American Animal Hospital Association**, 46: 249-254, 2010.
- Yancey, M.; Merritt, D.; Lesman, S.; Boucher, J.; Michels, G. Pharmacokinetic properties of toceranib phosphate (Palladia™, SU11654), a novel tyrosine kinase inhibitor, in laboratory dogs and dogs with mast cell tumors. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, 33: 162-171, 2010.