

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JÚLIO DE MESQUITA FILHO

JULIANA BARBOSA DA SILVA

**RADIOTERAPIA EM CÃES: PRINCÍPIOS BÁSICOS E INDICAÇÕES DE
TRATAMENTO**

Trabalho de Conclusão de Graduação apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, SP, para obtenção do grau de médico veterinário.

Preceptor: Prof.^a Dra. Juliany Gomes Quitzan

Botucatu – SP

2022

JULIANA BARBOSA DA SILVA

**RADIOTERAPIA EM CÃES: PRINCÍPIOS BÁSICOS E INDICAÇÕES
DE TRATAMENTO**

Trabalho de Conclusão de Graduação apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, SP, para obtenção do grau de médico veterinário.

Área de concentração: Clínica Médica de Pequenos Animais

Preceptor: Prof^a Dra. Juliany Gomes Quitzan

Coordenador de Estágios: Prof. Ass. José Paes de Oliveira Filho

Botucatu – SP

2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Silva, Juliana Barbosa da.

O uso da radioterapia em cães : princípios básicos e indicações de tratamento / Juliana Barbosa da Silva. - Botucatu, 2022

Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Medicina Veterinária) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

Orientador: Juliany Gomes Quitzan
Capes: 50501062

1. Cães. 2. Tumores em animais. 3. Radiobiologia. 4. Radioterapia.

Palavras-chave: Cães; Neoplasia; Radiobiologia; Radioterapia.

AGRADECIMENTOS

Sou grata a UNESP, as seções de graduação e estágio.

A minha orientadora, Prof Juliany Gomes Quitzan, pelos ensinamentos e puxões de orelha, espero um dia ser uma profissional tão boa quanto você.

A FMVZ e todos os seus funcionários e docentes, em especial Prof^a Thais Gomes e Prof^a Luciane Mesquita, e outros que também me ajudaram nessa caminhada. Obrigada por toda ajuda e conversas necessárias.

Agradeço a Deus por inúmeros motivos que apenas eu conheço. Agradeço a minha família, minha mãe Suliete, meu pai João e meu irmão João Vitor, por todo amor, incentivo e suporte até aqui. Eu amo vocês.

Agradeço aos meus tios(as) e primos(as), Cileide, Maria, Raquel Bra, R's, Tio Djalma (in memoriam), e tantos outros por investirem, acreditarem e torcerem por mim. A todos os meus amigos que fiz durante a faculdade (em especial Rafa, Fer, Paty, Bia, Le e outros que também são muito especiais que passaram pela minha vida) e aqueles que entraram na minha vida fora do meio acadêmico. Vocês são extremamente especiais pra mim, obrigada por todo apoio e por compartilharem os momentos bons e ruins. Por todos aqueles que torceram por mim, vocês foram o combustível para eu chegar até aqui.

Agradeço a Andrea, Domenico e Gustavo. Vocês mudaram a minha vida para melhor, as palavras não bastam para expressar a minha gratidão eterna. A todos os profissionais médicos veterinários e estagiários que se tornaram amigos e referência de profissional para mim.

Por último, mas não menos importante, a todos os animais que passaram e continuam a passar pela minha vida, os quais me ensinaram um pouco mais sobre o amor e a vida (inclusive os utilizados para o nosso estudo e aprendizado). Oreo, Pantera, Preta, Jade e inúmeros outros, amo vocês. E de maneira especial a Laila (in memoriam), a qual me ensinou a amar verdadeiramente os animais e me impulsionou a escolher a medicina veterinária aos meus sete anos de idade, eu te amo para sempre Lailinha.

SILVA, Juliana Barbosa, RADIOTERAPIA EM CÃES: PRINCÍPIOS BÁSICOS E INDICAÇÕES DE TRATAMENTO. Botucatu, 2022. Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação (Medicina Veterinária, Área de Concentração: Clínica Médica de Pequenos Animais) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade “Júlio de Mesquita Filho”.

RESUMO

Com a expectativa de vida maior dos cães e de outros animais de companhia, o câncer passou a ser diagnosticado com maior frequência na rotina clínica, sendo necessário um constante aprimoramento do profissional em relação às modalidades de tratamento. O uso de radiação para o tratamento do paciente oncológico vem sendo estudado e aprimorado há cerca de 100 anos. A técnica amplamente utilizada na medicina humana hoje é realidade na veterinária. Usada em associação ou não com outras técnicas, a radioterapia apresenta bons resultados em carcinoma de células escamosas e neoplasias intracranianas. O conhecimento da interação da radiação agindo sob a funcionalidade das células neoplásicas e sadias (radiobiologia) é imprescindível, até mesmo para compreender seus efeitos colaterais, levando em consideração as particularidades do caso e do paciente. Esta revisão de literatura visa abordar conceitos básicos de radioterapia e suas indicações em tumores de cães.

Palavras chave: neoplasia, radioterapia, cães, radiobiologia.

SILVA, Juliana Barbosa, RADIOTERAPIA EM CÃES: PRINCÍPIOS BÁSICOS E INDICAÇÕES DE TRATAMENTO. Botucatu, 2022. Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação (Medicina Veterinária, Área de Concentração: Clínica Médica de Pequenos Animais) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade “Júlio de Mesquita Filho”.

ABSTRACT

With the longer life expectancy and that of other animals, it has become one of the most frequent companions in the routine necessary for the constant improvement of professional cancer in treatment modalities. The use of radiation for the treatment of cancer patients has been studied and improved for about 100 years. The technique widely used in human medicine today is a reality in veterinary medicine. Used in association or not with other techniques, it presents good results in squamous cell carcinoma and intracranial neoplasms. The patient's interaction of amplification under the functionality of neoplastic and healthy cells is necessary, even to understand its effects, taking into account the particularities of the case and the practice. This literature review aims at the basic concepts of rigor and its prejudices in relation to dogs.

Keywords: neoplasia, radiotherapy, dogs, radiobiology.

SUMÁRIO

Sumário

| | |
|---|-----------|
| 1. RESUMO..... | 04 |
| 2. INTRODUÇÃO..... | 08 |
| 3. REVISÃO DE LITERATURA..... | 09 |
| 3.1 Princípios da radioterapia (RT)..... | 09 |
| 3.2 Princípios da radiação fracionada..... | 10 |
| 3.3 Radiobiologia e conceito dos “4 R’s”..... | 12 |
| 3.4 Planejamento Radioterápico..... | 14 |
| 3.5 Tumores tratados com radiação em cães..... | 14 |
| 3.5.1 Tumores Nasais..... | 15 |
| 3.5.2 Tumores da Cavidade Oral..... | 15 |
| 3.5.3 Tumores do Sistema Nervoso Central..... | 16 |
| 3.5.4 Outros tumores..... | 17 |
| 3.6.Principais efeitos colaterais..... | 18 |
| 4. CONCLUSÃO..... | 19 |
| 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 20 |

2. INTRODUÇÃO

A expectativa de vida dos animais de companhia tem aumentado à medida que os mesmos são tidos como membros da família por seus responsáveis (WENDEN et al., 2020). A longevidade advém da melhora da qualidade de vida animal, que é reflexo da procura por serviços médicos veterinários com foco na prevenção de doenças e diversas formas de tratamentos disponíveis, além da genética e do ambiente familiar onde este é inserido (ADAMS et al., 2018).

Com isso, o número de animais geriátricos nos consultórios torna-se cada dia mais frequente, sendo o câncer uma das principais causas de óbito nessa faixa etária (FLEMING et al., 2011).

Sabe-se que o processo da oncogênese é complexo, e o tratamento oncológico varia de acordo com a origem celular, estadiamento: grau de malignidade, localização do tumor e individualidade do paciente, assim como expectativas e desejos do responsável perante ao animal (WITHROW; MACEWEN, 2020).

A medicina veterinária vem avançando e a oncologia é uma das áreas de grande destaque, com maior oferta de alternativas para tratamentos, protocolos cada vez mais individualizados, centrados no paciente e nas expectativas do responsável, a evolução de tecnologias de radiação ionizante e não-ionizante, bem como os avanços nos equipamentos e serviços de diagnóstico por imagem (CASTELLANO et al., 2021).

Após a descoberta do raio x, no ano de 1895, a prática da radioterapia foi implementada para o tratamento de doenças oncológicas em seres humanos (EVANS; STAFFURTH, 2018). Posteriormente, em meados de 1950, deu-se início aos estudos na medicina veterinária, com o austríaco Alois Pommer, que estabeleceu os primeiros protocolos (LARUE & BORAK, 2016).

A radioterapia com foco no controle do câncer é uma alternativa de procura crescente por parte dos responsáveis, tendo em vista seus excelentes

resultados como tratamento único, em que a excisão parcial ou completa não é possível, em associação com intervenções cirúrgicas pré ou pós radioterapia, bem como em neoplasias avançadas e metastáticas, com finalidade paliativa, controle da dor oncológica e redução do volume tumoral (BILLER et al., 2016).

Apesar disso, de acordo com a Veterinary Cancer Society (VCS), os centros radioterápicos distribuídos pela América Latina são escassos, quando comparados com o resto do mundo, sendo apenas dois centros brasileiros, enquanto os Estados Unidos da América contam com cerca de oitenta unidades, particulares ou pertencentes às universidades (VCS, 2022).

Sendo a radioterapia uma modalidade eficaz e promissora do controle do câncer (BROCK, 2019), esta revisão de literatura tem por objetivo o tratamento oncológico por meio do uso da radiação ionizante em tumores com indicação de uso da técnica.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Princípios da radioterapia (RT)

A radioterapia (RT) é uma das formas de tratamento de neoplasias que se utilizam da radiação ionizante, sendo ela corpuscular (uso de partículas como prótons, elétrons, partículas alfa, entre outros) ou eletromagnética (uso de raios-gama e raios-x), sendo esta última a de maior uso na medicina veterinária e humana (SAGANUWAN, 2019).

O raio-gama produz radiação intranuclear, através de isótopos radioativos (HERRMANN et al., 2019). O raio-x, por sua vez, produz a radiação eletromagnética extranuclear através de equipamentos de megavoltagem e ortovoltagem, estando o último em desuso atualmente devido aos seus efeitos deletérios e sua baixa voltagem (até 500 kVp) (EVANS; STAFFURTH, 2018; PORTILLO et al., 2020).

A forma de administração da radiação mais utilizada na veterinária é a teleterapia, na qual se utiliza uma fonte externa para o disparo dos feixes

eletromagnéticos (NAGATA, 2019). Outras formas existentes de tratamento são a braquiterapia e a terapia sistêmica. A primeira ocorre com a liberação de material radioativo, através de um implante local, podendo ser intratumoral ou peritumoral, que é liberado lentamente no tecido, e a segunda é realizada através da administração sistêmica de isótopos (HOLLIS, 2021).

O sistema de radioterapia mais utilizado pelos equipamentos é o de megavoltagem, pois possui maior capacidade de emissão de fótons, superior a 1 milhão de volts, como o acelerador linear e a máquina de cobalto (FARHOOD et al., 2020). De maneira geral, quando as células são atingidas pelo efeito da radiação eletromagnética, ocorre a quebra da fita-dupla de DNA, levando a morte ou a não divisão celular (PORTILLO et al., 2020).

Outros mecanismos também ocorrem em menor escala, como apoptose, senescência, efeito de radiação abscopal, que é o resultado sistêmico da radiação que surge fora da região previamente irradiada, e autofagia (MORTEZAEE, 2020).

O objetivo da RT é fazer com que ocorra a maior destruição possível de tecido neoplásico, com o menor dano colateral do tecido normal, de maneira que se evite efeitos adversos indesejáveis, com aumento ou manutenção da qualidade de vida e/ou sobrevida do paciente (WITHROW, MACEWEN, 2020).

Para considerar a possibilidade de tratamento radioterápico, fatores como tipo do tumor, probabilidade de controle tumoral, resultados previstos, comorbidades do paciente, qualidade e expectativa de vida do animal e condições financeiras do responsável devem ser ponderados (BILLER et al., 2016). Cabe ao médico veterinário explicar possíveis complicações, benefícios e riscos, assim como efeitos colaterais imediatos e a longo prazo (NOLAN, GIEGER, 2019).

3.2 Princípios da radiação fracionada

O tamanho da fração, o tempo e a dose total de tratamento são fatores fundamentais na escolha da RT dependendo do que se deseja. A dose total

utilizada durante todo o tratamento, dividida em pequenas doses por sessão, é chamada de fração. O fracionamento está ligado a maior efetividade da radiação sob o tecido neoplásico e o menor dano aos tecidos normais (NOLAN, DOBSON, 2018).

O hiperfracionamento significa que a dose por fração é reduzida, aumentando a dose total. Este tipo de tratamento é amplamente utilizado para humanos, que visa o maior controle ou até a “cura” do paciente (CUNHA et al., 2017). Já o protocolo de hipofracionamento refere-se a doses elevadas por fração, dadas num menor número de frações. O método acelerado refere-se ao regime de tratamento total feito em um espaço de tempo reduzido, portanto é um protocolo acelerado (KONRADSSON et al., 2021).

De maneira geral, na veterinária utiliza-se protocolos de hipofracionamento e/ou acelerado, comparado com os protocolos humanos (WITHROW, MACEWEN, 2020). O planejamento do tempo e da dose utilizada deve ser realizado com base em cálculos específicos, pré-estabelecidos em protocolos reconhecidos de distribuição de dose em cada plano de tratamento, que variam de acordo com o tipo histológico, intenção curativa ou paliativa, proximidade a tecidos saudáveis e a órgãos nobres, localização e tamanho tumoral, entre outros (LARUE, CUSTIS, 2014).

Um protocolo de hipofracionamento de 6 a 8 Gray (Gy), que é a unidade de dose absorvida por frações semanais, por exemplo, pode ser estabelecido com intenção paliativa em um paciente, com a dose total de 24 a 32 Gy (KUNG et al., 2014). O tempo de administração das doses interferem no prognóstico e nos efeitos adversos da radiação sob o paciente (KENT, 2017). Uma mesma dose “x” administrada em curto período de tempo aumenta os efeitos deletérios, em comparação à mesma dose, administrada em um período maior.

Os tecidos saudáveis de proliferação rápida, como os tumores e a própria pele possuem uma resposta aguda frente ao efeito da radiação (JANSSENS et al., 2020). Esses tecidos são tão sensíveis à mudança de dose por fração, mas sim pelo tempo de administração. Já as células normais não proliferativas, como as do sistema nervoso central, possuem uma resposta lenta, onde o fator tempo não

interfere, mas sim, a quantidade de fracionamento e de dose total (BRUNNBERG et al., 2016).

Nos tecidos de rápida proliferação, as frações devem ser separadas por no mínimo 6 horas para permitir o reparo de células normais (WITHROW, MACEWEN, 2020). Frações menores resultam em maior controle tumoral e menor efeito adverso tardio e frações maiores resultam em menor controle tumoral e maior efeito colateral tardio (WITHROW, MACEWEN, 2020).

A dose total administrada para o paciente deve ser a que cause menor reação adversa tardia para o tecido normal que foi irradiado por consequência da irradiação tumoral, mas a resposta do tecido também depende do tamanho da fração. Os benefícios de utilizar as doses fracionadas é que permite aumentar a dose total, sem prejudicar ou exacerbar os danos de resposta tardia nos tecidos normais (BRAND et al., 2022).

Entretanto, se o tempo total de tratamento for muito estendido, as células tumorais se replicaram mais rapidamente pelo mecanismo de repopulação acelerada (BAJA et al, 2022, WITHROW, MACEWEN,2020).

3.3 Radiobiologia e conceito dos “4 R’s”

O conceito de fracionamento de dose é embasado a partir dos estudos da radiobiologia onde, de maneira resumida, relaciona-se os princípios que explicam a resposta tumoral frente a radiação, ou seja o comportamento biológico do tecido tumoral e sadio perante a radiação, independente do protocolo utilizado. São eles Reparação, Redistribuição, Reoxigenação e Repopulação (WITHROW; MACEWEN, 2020).

O mecanismo de reparação diz respeito ao reparo celular após o dano causado ao DNA de células normais ou neoplásicas. As células de divisão celular lenta, são menos sensíveis a doses menores de radiação do que as células de divisão rápida, porém em doses maiores a sua sensibilidade aumenta (GOSH, 2020). Se doses menores de radiação são utilizadas, as células de divisão lenta (tecido sadio) são relativamente poupadas e as células de divisão rápida (tecido

neoplásico) são amplamente atingidas. Em mamíferos o tempo médio de renovação celular varia de 6 a 24 horas (WITHROW, MACEWEN, 2020).

A fase do ciclo celular em que a célula se encontra no momento da radiação determina uns dos fatores que induz a morte celular. O ciclo celular é um processo altamente regulado que ocorre em duas fases principais: interfase (que consiste nas fases G1, S e G2) e mitose (divisão celular) (SIA et al., 2020). Durante a interfase, a célula aumenta sua contagem de organelas, síntese de RNA e proteínas (fase G1), copia seu DNA (fase S) e reorganiza o conteúdo em preparação para a divisão (fase G2) (SIA et al., 2020).

A sensibilidade à radiação é diferente em cada fase do ciclo celular, onde as fases G2 e M são as mais sensíveis a radiação, isso se deve à maior compactação de cromatina, resultando em maior probabilidade de interação com a radiação. Em contrapartida, a fase S e G1 são as mais resistentes, isso se deve a função de duplicidade e descompactação do DNA, além de enzimas envolvidas na reparação do DNA (HUTCHINSON et al., 2020).

A redistribuição é um fenômeno necessário para que o maior número de células tumorais nas fases sensíveis do ciclo celular sejam atingidas. Quando a radiação é incidida sobre o tecido, as células sensíveis morrem e, após o intervalo de sessão (fração), as células menos sensíveis, que estavam na fase S, passam a ser sensíveis ao entrar na fase G2, e assim os raios podem gerar a sua destruição (HUANG, 2020).

O dano celular ocorre através da reação do oxigênio com a radiação. Devido ao crescimento desordenado das células e malformação dos vasos tumorais, é comum o tecido apresentar áreas de baixa oxigenação. Por isso, após o tecido ser irradiado, as células oxigenadas morrem e as células em hipóxia presentes nas proximidades se aproximam da área vascularizada.

Dessa forma, ocorre o fenômeno da reoxigenação, que permite que células em hipóxia recebam oxigênio para que possam ser atingidas pela próxima fração de radiação (KAWAI et al., 2022). A hipóxia é bastante presente em áreas densas e sólidas; entretanto, não se pode afirmar que determinado tecido esteja com baixa oxigenação apenas pelo seu tamanho ou tipo histológico (MATHEW; DAWSON,

2021). Porém, deve-se atentar aos resultados, uma vez que tecidos com baixa oxigenação podem apresentar falha do tratamento.

O período de tempo de administração da radioterapia é importante por impactar diretamente no fenômeno de repopulação. A repopulação ocorre tanto nas células tumorais, quanto nas células sadias de rápida proliferação, como as células intestinais, da pele e da mucosa (WANG et al., 2019). Os tumores de divisão rápida são os mais afetados pela população, comparado com os tumores de divisão lenta.

As células tumorais que não foram destruídas pela radiação, entram em um processo chamado de repopulação acelerada, onde o processo de proliferação celular é exacerbado, levando a um pior prognóstico do paciente. A razão deste mecanismo não é clara, mas podem estar relacionadas a redução do tempo do ciclo celular, fatores de crescimento, fator de perda celular ou aumento do número das células tronco (WITHROW; MACEWEN, 2020).

Em média, aproximadamente após 4 semanas de tratamento com radiação ocorre o fenômeno de repopulação acelerada. Portanto, a partir desse período a repopulação pode afetar o resultado final, ao menos que a dose total seja aumentada de forma preventiva a esse mecanismo (ZIMMERMAN et al., 2013).

3.4 Planejamento Radioterápico

Antes do início do tratamento radioterápico, é necessário uma cuidadosa avaliação do paciente para seu planejamento. Incluindo-se avaliação do estado geral, exames laboratoriais, ecocardiograma e eletrocardiograma, pois é imprescindível que o paciente esteja em condições de ser anestesiado durante as sessões de RT, a fim de evitar a sua mobilidade durante o procedimento.

Também deve ser investigado doenças concomitantes, presença de metástases e características tumorais. Além disso, é necessário exames de imagem, como a tomografia computadorizada e ressonância magnética, que propiciem a localização e delimitação exata do tumor, grau de invasão, tamanho tumoral, acometimento de estruturas adjacentes (CUNHA et al., 2017).

O exame histopatológico é necessário para identificar o grau de malignidade e a classificação do tumor, assim como o citopatológico é útil para triagem oncológica e pode ser utilizado para punção de linfonodos regionais que podem ser afetados. O planejamento é essencial para aumentar a eficácia e segurança do tratamento (CUNHA et al. 2017, WOLF et al., 2021).

3.5 Tumores tratados com radiação em cães

A RT pode ser utilizada em diversas modalidades de acordo com o quadro do paciente, incluindo a paliativa, neoadjuvante, adjuvante ou curativa, sendo esta última modalidade utilizada quando a RT é de extrema importância para o controle tumoral, seja sozinha ou associada a quimioterapia (QT) (BILLER et al., 2016).

Também pode ser utilizada para controle de dor, alívio dos sintomas, diminuição de sangramento, desobstrução de vias e quando a cirurgia não é possível ou se torna arriscada demais para o paciente. Sua utilização também é feita quando tumores são removidos parcialmente (MIGUEL et al, 2020).

3.5.1 Tumores Nasais

Os tumores da cavidade nasal são de difícil controle em cães, sendo RT considerada “padrão ouro” para seu tratamento (WITHROW; MACEWEN, 2020). A RT apresentou grande eficácia como tratamento único em diversos estudos, sendo que, o tratamento fracionado na modalidade curativa foi associado ao aumento do tempo médio de sobrevida (MORTIER; BLACKWOOD, 2020).

O tratamento multimodal, que associa a cirurgia com a RT, demonstrou resultados similares com a RT utilizada sozinha (BOWLES ET AL., 2014). A maior parte dos tumores nasais são carcinomas (adenocarcinomas e carcinoma de células escamosas), seguido de sarcomas (condrossarcomas, fibrossarcomas, osteossarcomas) (MORTIER; BLACKWOOD, 2020; STEVENS et al., 2020). O tempo médio de sobrevida com tratamento radioterápico é de 7

meses para tumores mais avançados, com lise da placa cribriforme por exemplo. Para tumores menos avançados, a média de sobrevida é de 23 meses (STEVENS et al., 2020).

3.5.2 Tumores da Cavidade Oral

Os tumores orais mais comuns em cães incluem melanoma maligno, carcinoma de células escamosas, fibrossarcoma e ameloblastoma acantomatoso, em ordem decrescente (DALECK; NARDI, 2016). De maneira geral, o tratamento de eleição é a cirurgia com ampla retirada de margem, porém, em associação com a radioterapia, os resultados quanto ao tempo médio de sobrevida e diminuição de recidivas são melhores (DALECK; NARDI, 2016).

Para o paciente com melanoma oral, a RT na modalidade paliativa ou adjuvante à cirurgia e imunoterapia pode contribuir para a remissão do tumor e substancial melhora da qualidade de vida (TUREK et al.2020). O tratamento do carcinoma de células escamosas e fibrossarcoma orais com o uso da RT mostrou resultados satisfatórios quando realizado após a remoção cirúrgica com margem ampla, com aumento da média de sobrevida para 5 a 6 anos, comparado com a retirada parcial do tumor e sem o uso da RT, onde a estimativa é cerca de 180 dias.

Pacientes sem a retirada apropriada de margens cirúrgicas também podem se beneficiar com o uso da RT hipofracionada (RIGGS et al., 2018). O ameloblastoma acantomatoso é uma neoplasia benigna, porém localmente agressiva, com frequente invasão óssea da mandíbula e maxila (DALECK; DENARDI, 2016), apresentando boa resposta com o uso da RT associada com a remoção cirúrgica total (GOLDSCHMIDT et al., 2017).

3.5.3 Tumores do Sistema Nervoso Central

Os tumores primários encefálicos em cães incluem meningiomas, tumores neuroepiteliais e gliomas, como o oligodendroglioma e astrocitoma (CHAVES et al., 2018). A resposta destes tumores à RT é considerada excelente, sendo a RT associada ou não a cirurgia (WITHROW; MACEWEN, 2020). A RT

adjuvante é indicada em pacientes com ressecção incompleta do tumor e a RT sozinha é indicada em casos onde o acesso cirúrgico é dificultado, ou ainda em cirurgias que aumentem o risco de morbimortalidade do paciente (KELSEY, 2018; WITHROW; MACEWEN, 2020).

Também pode ser utilizada para alívio dos sinais clínicos neurológicos, como convulsões, uma vez que estudos mostram maior espaçamento entre as crises e uma média de sobrevida maior (MONTEIRO et al., 2020). O meningioma é a neoplasia mais comumente encontrada no sistema nervoso central de cães, e com o uso da RT a taxa de sobrevida é de aproximadamente 2 anos. Se houver piora progressiva dos sinais clínicos neurológicos, esta taxa fica em torno de 6 meses (GRIFFIN et al., 2014).

Tratamentos mais acurados utilizando a radioterapia de intensidade modulada (IMRT) demonstraram resultados de média de sobrevida de 18 meses, com efeitos colaterais reduzidos, quando comparados com a RT convencional (ASSELT et al., 2020). Para tratamento de hiperadrenocorticismo dependente de tumores da hipófise, a RT promove redução significativa da massa tumoral, mas não altera significativamente os níveis hormonais de cortisol, fazendo com que alguns pacientes tenham apenas a melhora transitória dos sinais clínicos (SAWADA et al., 2018).

3.5.4 Outros tumores

A RT também pode ser empregada no tratamento de diversas neoplasias e localidades, por exemplo, tumores de superfície e extremidades, tumores abdominais, carcinoma de tireoide, carcinomas da glândula adanal e neoplasias ósseas (WITHROW; MACEWEN, 2020). A RT é o tratamento de escolha para carcinomas de tireóide em que a remoção cirúrgica não é possível. Quando feita em protocolos com a intenção curativa, a média de sobrevida é de 2 anos, enquanto que para tumores avançados, com a finalidade de cuidados paliativos a média de sobrevida é de 170 dias (TSIMBAS et al., 2018). Em carcinomas da

glândula adanal, o tratamento cirúrgico e RT demonstraram grande eficácia, onde pacientes em estágio avançado da doença tratados cirurgicamente apresentaram um período livre da recidiva de 5,3 meses e uma média de sobrevida de 6 meses (MEIER et al., 2016; SWAN et al., 2021). Porém, essa sobrevida é menor, comparada aos protocolos de RT hipofracionada, com taxa de recidiva em torno de 11,6 meses e tempo médio de sobrevida de 14,9 meses (MEIER et al., 2016).

O osteossarcoma é uma neoplasia frequente em cães, onde o tratamento de escolha é a amputação alta do membro apendicular (JANSSENS et al., 2019). Entretanto em casos em que a cirurgia não é indicada, por exemplo em pacientes com doenças ortopédicas, neurológicas e/ou amplo campo de metástases, a RT pode ser utilizada de forma paliativa, com estudos mostrando alívio significativo da dor e o aumento do uso do membro em cães tratados (DUFFY et al., 2018).

3.6. Principais Efeitos Colaterais

Os efeitos colaterais relacionados a RT podem ser classificados em agudos e tardios. De maneira geral, os efeitos agudos são autolimitantes, de rápida recuperação e ocorrem em tecidos que se proliferam rapidamente, como mucosa oral, epitélio intestinal, estruturas epiteliais da pele e dos olhos (WITHROW; MACEWEN, 2020).

Estes efeitos incluem: eritema, descamação seca, mucosite, ceratoconjuntivite seca, otite, hematúria e dispnéia (CUNHA et al., 2017). Os efeitos tardios são mais complexos do que os agudos e envolvem tecidos de proliferação lenta, como rim, coração, ossos, sistema nervoso e pulmão e incluem fibrose, necrose, convulsões, paralisia, perda da visão, glaucoma e insuficiência cardíaca congestiva (CUNHA et al., 2017).

4. CONCLUSÃO

Desde que corretamente indicada e realizada, a RT possibilita o controle do crescimento tumoral, aumento do tempo de sobrevida e melhora da qualidade de vida, principalmente em tumores nasais, orais e de sistema nervoso central.

Os protocolos devem ser individualizados, pois variam de acordo com o tipo histológico neoplásico, condição física do paciente, que passará por constantes procedimentos anestésicos, prognóstico da doença e intenção de tratamento, seja ela curativa ou paliativa, visando primeiramente a saúde física, emocional e mental do paciente, alinhado aos desejos e expectativas dos responsáveis.

Apesar de ainda existirem poucos centros de tratamento radioterápico distribuídos pelo país e o custo ser considerado impeditivo para muitos tutores, o seu uso está em ascensão.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMS, V. J.; MORGAN, D. M.; WATSON, P. **Healthy ageing and the science of longevity in dogs. Part I: is grey the new gold?**. Companion Animal, v. 23, n. 1, p. 12-17, 2018.

BAJA, Alexie J. et al. **A retrospective study of 101 dogs with oral melanoma treated with a weekly or biweekly 6 Gy× 6 radiotherapy protocol**. Veterinary and Comparative Oncology, 2022.

BILLER, B. et al. **2016 AAHA oncology guidelines for dogs and cats**. Journal of the American Animal Hospital Association, v. 52, n. 4, p. 181-204, 2016.

BOWLES, K. et al. **Outcome of definitive fractionated radiation followed by exenteration of the nasal cavity in dogs with sinonasal neoplasia: 16 cases**. Veterinary and comparative oncology, v. 14, n. 4, p. 350-360, 2016.

BROCK, K. K. **Adaptive Radiotherapy: Moving Into the Future**. Seminars in Radiation Oncology, v. 29, n.3 , p. 181–184, 2019.

BRUNNBERG, Mathias; KLOPFLEISCH, Robert; WERGIN, Melanie. **Basic principles of cancer therapy**. Veterinary Oncology. Springer, Cham, 2016. p. 37-57.

CASTELLANO, A. et al. **Advanced imaging techniques for radiotherapy planning of gliomas**. Cancers, v. 13, n.5, p.1063, 2021.

CUNHA, S. C. S. et al. **Radioterapia**. Separata de: COSTA, F. V. A. et al. Oncologia Felina. 1ª. Ed. L. F. Livros, 2017. cap. 10, p. 183-208.

CUNHA, S. C. S. et al. **Radiation therapy for oral melanoma in dogs: A retrospective study**. Ciência Rural, v. 48, 2018.

CHAVES, R. O. et al. **Neoplasias encefálicas em 40 cães: aspectos clínico-epidemiológicos e patológicos**. Pesquisa Veterinária Brasileira, v. 38, p. 734-740, 2018.

DEL PORTILLO, I. et al. **Radiation therapy in veterinary medicine: a practical review**. Companion Animal, v. 25, n. 7,p. 1–15, 2020.¹

¹ ABNT – 2018

DUFFY, M. E. et al. **Metronomic administration of lomustine following palliative radiation therapy for appendicular osteosarcoma in dogs.** The Canadian Veterinary Journal, v. 59, n. 2, p. 136, 2018.

EVANS, E.; STAFFURTH, J. **Principles of cancer treatment by radiotherapy.** Surgery, v. 36, n. 3, p. 111–116, 2018.

FARHOOD, B. et al. **Different methods of measuring neutron dose/fluence generated during radiation therapy with megavoltage beams.** Health physics, v. 118, n. 1, p. 65-74, 2020.

FLEMING, J. M.; CREEVY, K. E.; PROMISLOW, D. E. L. **Mortality in North American dogs from 1984 to 2004: an investigation into age-, size-, and breed-related causes of death.** Journal of Veterinary Internal Medicine, v. 25, n. 2, p. 187-198, 2011.

GHOSH, S.; GHOSH, A. **Activation of DNA damage response signaling in mammalian cells by ionizing radiation.** Free Radical Research, v. 55, n. 8, p. 814-827, 2021.

GOLDSCHMIDT, S. L. et al. **Clinical characterization of canine acanthomatous ameloblastoma (CAA) in 263 dogs and the influence of postsurgical histopathological margin on local recurrence.** Journal of veterinary dentistry, v. 34, n. 4, p. 241-247, 2017.

GRIFFIN, L. R. et al. **Stereotactic radiation therapy for treatment of canine intracranial meningiomas.** Veterinary and comparative oncology, v. 14, n. 4, p. e158-e170, 2016.

HERRMANN, H. et al. **Image guidance: past and future of radiotherapy.** Der Radiologe, v. 59, n. 1, p. 21-27, 2019.

HOLLIS, A. R. **High dose rate brachytherapy for the treatment of skin tumours in humans and animals.** Equine Veterinary Education. 2021.

HUANG, R. X.; ZHOU, P.K. **DNA damage response signaling pathways and targets for radiotherapy sensitization in cancer.** Signal transduction and targeted therapy, v. 5, n. 1, p. 1-27, 2020.

HUTCHINSON, M. K.; MIERZWA, M.; D'SILVA, N. J. **Radiation resistance in head and neck squamous cell carcinoma: dire need for an appropriate sensitizer.** Oncogene, v. 39, n. 18, p. 3638-3649, 2020.

KAWAI, T. et al. **Continuous monitoring of post-irradiation reoxygenation and cycling hypoxia using electron paramagnetic resonance imaging.** NMR in Biomedicine, p. e4783.

KELSEY, K. L.; GIEGER, T. L.; NOLAN, M. W. **Single fraction stereotactic radiation therapy (stereotactic radiosurgery) is a feasible method for treating intracranial meningiomas in dogs.** Veterinary Radiology & Ultrasound, v. 59, n. 5, p. 632-638, 2018.

KENT, M. S. **Principles and applications of radiation therapy in exotic animals.** Veterinary Clinics: Exotic Animal Practice, v. 20, n. 1, p. 255-270, 2017.

KONRADSSON, Elise et al. **Establishment and initial experience of clinical FLASH radiotherapy in canine cancer patients.** Frontiers in Oncology, p. 1727, 2021.

KUNG, M. B. J. et al. **Hypofractionated radiation therapy for the treatment of microscopic canine soft tissue sarcoma.** Veterinary and comparative oncology, v. 14, n. 4, p. e135-e145, 2016.

LARUE, S. M.; BORAK, T. B. **The Impact of a Clinical Electron Accelerator on the Advancement of Veterinary Oncology and Translational Cancer Research.** IEEE Transactions on Nuclear Science, v. 63, n. 2, p. 949-956, 2016.

LARUE, S. M.; GORDON, I. K. **Radiation Oncology.** Separata de: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M.; PAGE, R.L. Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology. 6^a.Ed. Elsevier, 2020. cap 13, p. 209-230.

LARUE, S. M.; CUSTIS, J. T. **Advances in veterinary radiation therapy: targeting tumors and improving patient comfort.** Veterinary Clinics: Small Animal Practice, v. 44, n. 5, p. 909-923, 2014.

MATHEW, A. S.; DAWSON, L. A. **Current Understanding of Ablative Radiation Therapy in Hepatocellular Carcinoma.** Journal of Hepatocellular Carcinoma, v. 8, p. 575-586, 2021.

MEIER, V. et al. **Outcome in dogs with advanced (stage 3b) anal sac gland carcinoma treated with surgery or hypofractionated radiation therapy.** Veterinary and comparative oncology, v. 15, n. 3, p. 1073-1086, 2017.

MONTEIRO, S. R. M. et al. **Effect of radiotherapy on freedom from seizures in dogs with brain tumors.** *Journal of veterinary internal medicine*, v. 34, n. 2, p. 821, 2020.

MORTEZAEE, K.; NAJAFI, M.. **Immune system in cancer radiotherapy: Resistance mechanisms and therapy perspectives.** *Critical reviews in oncology/hematology*, v. 157, p. 103-180, 2021.

MORTIER, J. R.; BLACKWOOD, L. **Treatment of nasal tumours in dogs: a review.** *Journal of Small Animal Practice*, v. 61, n. 7, p. 404-415, 2020.

NAGATA, K. **A retrospective analysis of radiation oncology related scientific articles in the journal Veterinary Radiology and Ultrasound: Trends over 40 years (1976-2015).** *Veterinary Radiology & Ultrasound*, v. 60, n. 3, p. 351-357, 2019.

NOLAN, M. W.; GIEGER, T. L. **Update in veterinary radiation oncology: focus on stereotactic radiation therapy.** *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, v. 49, n. 5, p. 933-947, 2019.

NOLAN, M. W.; DOBSON, J. M. **The future of radiotherapy in small animals—should the fractions be coarse or fine?.** *Journal of Small Animal Practice*, v. 59, n. 9, p. 521-530, 2018.

PIPPI, N.L.; GOMES, C. Neoplasias da Cavidade Oral. Separata de: DALECK, C.R.; NARDI, A. B. *Oncologia em Cães e Gatos*. 2ª. Ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016. cap. 28, p. 386-393.

RIGGS, J. et al. **Outcomes following surgical excision or surgical excision combined with adjunctive, hypofractionated radiotherapy in dogs with oral squamous cell carcinoma or fibrosarcoma.** *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 253, n. 1, p. 73-83, 2018.

SAGANUWAN, S. A. **Comparative Mathematical Radiotherapy of Some Dog and Human Cancers.** 2019.

SAWADA, H. et al. **Pituitary size alteration and adverse effects of radiation therapy performed in 9 dogs with pituitary-dependent hypercortisolism.** *Research in veterinary science*, v. 118, p. 19-26, 2018.

SIA, J. et al. **Molecular mechanisms of radiation-induced cancer cell death: a primer.** *Frontiers in cell and developmental biology*, v. 8, p. 41, 2020.

STEVENS, A. et al. **Definitive-intent intensity modulated radiotherapy for modified-Adams' stage 4 canine sinonasal cancer: A retrospective study of 29 cases (2011-2017)**. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, v. 61, n. 6, p. 718-725, 2020.

SWAN, M. et al. **Pilot study evaluating the feasibility of stereotactic body radiation therapy for canine anal sac adenocarcinomas**. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, v. 62, n. 5, p. 621-629, 2021.

TSIMBAS, K. et al. **Short survival time following palliative-intent hypofractionated radiotherapy for non-resectable canine thyroid carcinoma: A retrospective analysis of 20 dogs**. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, v. 60, n. 1, p. 93-99, 2019.

TUREK, M. et al. **Multimodality treatment including ONCEPT for canine oral melanoma: a retrospective analysis of 131 dogs**. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, v. 61, n. 4, p. 471-480, 2020.

VAN ASSELT, N. et al. **Definitive-intent intensity-modulated radiation therapy provides similar outcomes to those previously published for definitive-intent three-dimensional conformal radiation therapy in dogs with primary brain tumors: A multi-institutional retrospective study**. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, v. 61, n. 4, p. 481-489, 2020.

VETERINARY CANCER SOCIETY. **Radiation Facilities**. Columbia, 2019. Disponível em: <http://vetcancersociety.org/wp-content/uploads/2019/07/radiation-facilities.pdf>. Acesso em: 20 set. 2022.

WANG, Y. et al. **Necroptosis regulates tumor repopulation after radiotherapy via RIP1/RIP3/MLKL/JNK/IL8 pathway**. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, v. 38, n. 1, p. 1-16, 2019.

WENDEN, E. J. et al. **The relationship between dog ownership, dog play, family dog walking, and pre-schooler social-emotional development: Findings from the PLAYCE observational study**. *Pediatric Research*, v. 89, n. 4, p. 1013-1019, 2021.

WOLF, F. et al. **Estimation of planning organ at risk volumes for ocular structures in dogs undergoing three-dimensional image-guided periorbital radiotherapy with rigid bite block immobilization**. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, v. 62, n. 2, p. 246-254, 2021.

WUSTEFELD-JANSSENS, B.; SMITH, L.; WILSON-ROBLES, H. **Noadjuvant chemotherapy and radiation therapy in veterinary cancer treatment: a review.** Journal of Small Animal Practice, v. 62, n. 4, p. 237-243, 2021.

WUSTEFELD-JANSSENS, B. G. et al. **Analysis of outcome in dogs that undergo secondary amputation as an end-point for managing complications related to limb salvage surgery for treatment of appendicular osteosarcoma.** Veterinary and comparative oncology, v. 18, n. 1, p. 84-91, 2020.