

APLICABILIDADE DA RADIOTERAPIA EM MEDICINA EQUINA – REVISÃO DE LITERATURA

VETTORATO, Michel de Campos¹

FOGAÇA, Jéssica Leite²

FERNANDES, Marco Antônio Rodrigues³

RESUMO

A radioterapia utiliza radiação ionizante com a finalidade de destruir ou impedir a multiplicação desordenada das células neoplásicas. Em equinos, a radioterapia é a modalidade de escolha para vários tipos de câncer e há um crescente número de relatos de sua eficácia. Esta revisão descreveu a aplicabilidade da radioterapia na medicina equina. Após as informações explanadas, foi possível identificar as principais limitações na aplicabilidade da radioterapia na medicina equina. Os relatos apresentados no decorrer desta revisão destacaram-se as qualidades desta prática nos inúmeros casos, o que pode direcionar e incentivar novos estudos e crescimento desta modalidade terapeuta.

PALAVRAS-CHAVE: Braquiterapia; Grandes animais; Teleterapia.

ABSTRACT

Radiation therapy uses ionizing radiation for the purpose of destroying or preventing the disordered multiplication of neoplastic cells. In equines, radiotherapy is the modality of choice for various types of cancer and there is an increasing number of reports of its effectiveness. This review described the applicability of radiotherapy to equine medicine. After the information explained, it was possible to identify the main limitations on the applicability of radiotherapy in equine medicine. The reports presented during this review highlighted the qualities of this practice in the numerous cases, which may direct and encourage new studies and growth of this modality therapist.

KEYWORDS: Brachytherapy; Large animals; Teletherapy.

INTRODUÇÃO

A neoplasia é o crescimento anormal do tecido biológico, que se desenvolve mais rápido que os tecidos normais adjacentes, de maneira desordenada e persistente, podendo esta ser benigna ou maligna. Esta doença tem sido responsável pelo maior número de mortalidade em seres humanos e animais (MORRIS; DOBSON, 2007; MORETTO; CORRÊA, 2013; INCA, 2019).

A prevalência do câncer em animais domésticos está crescendo consideravelmente, e consenso na literatura médica veterinária sobre a importância da

¹ Discente de Pós-graduação do Departamento de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária, Universidade Estadual Paulista “Júlio Mesquita Filho” Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Botucatu, SP, Brasil. Autor correspondente: m_vettorato@hotmail.com

² Discente de Pós-graduação do Departamento de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária, Universidade Estadual Paulista “Júlio Mesquita Filho” Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – Departamento de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária, Botucatu, SP, Brasil.

³ Docente do Departamento de Dermatologia e Radioterapia, Universidade Estadual Paulista “Júlio Mesquita Filho” Faculdade de Medicina de Botucatu –, Botucatu, SP, Brasil.

avaliação completa do paciente para definição do diagnóstico, prognóstico e terapia dos animais portadores de neoplasias (DE NARDI, 2002; REARDON et al., 2017).

A radioterapia é um procedimento que utiliza radiação ionizante com a finalidade de destruir ou impedir a multiplicação desordenada das células neoplásicas, sendo esta uma escolha eficaz para tratamento do câncer em seres humanos e animais. Esta prática médica divide-se em duas modalidades: a teleterapia (na qual a radiação é administrada por um feixe externo) e a braquiterapia (em que uma fonte radioativa é implantada dentro ou próxima ao tumor) (SALVAJOLI et al., 2013; ANDRADE et al., 201; PEZZANITE et al., 2018).

Em pacientes veterinários, a radioterapia tem sido utilizada internacionalmente de forma isolada ou adjuvante (ANDRADE et al., 2008; MCNIEL, 2009; ANDRADE, FERNANDES, 2014) e o crescimento desta prática terapêutica vem se destacando na literatura aplicada a medicina veterinária (FERNANDES et al., 2010; VETTORATO et al., 2017).

Em equinos, a radioterapia é a modalidade de escolha para terapia de vários tipos de câncer e há um crescente número de relatos da eficácia dessa modalidade no tratamento de tumores benignos e malignos (THÉON, 1998; HENSON; DOBSON, 2004; KNOTTENBELT et al., 2015; REARDON et al., 2017). Visando isto, este trabalho objetivou-se em descrever a aplicabilidade da radioterapia na medicina equina, onde para a sua concretização, realizada uma pesquisa bibliográfica por um levantamento teórico com fontes secundárias possibilitando assim, consolidar informações relativas à base teórica e ao tema proposto.

DESENVOLVIMENTO

O espaço para a radioterapia de cavalos aumentou lentamente, como equipamentos e instalações tornaram-se disponíveis para hospitais em equinos. No entanto, apesar dos avanços gerais da radioterapia em outras espécies, ainda há muito poucos centros que são experientes ou equipados para comprometerem com essa modalidade em qualquer tipo de câncer em equinos. O custo do tratamento geralmente é muito elevado e, além disso, a logística para a anestesia do cavalo e a enfermagem de apoio torna essa especialidade desafiadora. Lamentavelmente, apesar da eficácia da

radioterapia, essa especialidade ainda não é largamente utilizada na oncologia equina (KNOTTENBELT et al., 2015; DESAI; GREEN, 2018).

A radioterapia é uma modalidade que por razões logísticas limitam o seu uso na oncologia equina. A teleterapia, por exemplo, é uma técnica pouco disponível para equinos (THÉON, 1998; SAVAGE, 2001; KNOTTENBELT et al., 2015). A maioria das instalações veterinárias que possuem teleterapia usam aceleradores com energias de fótons que variam de 4 a 8 megavolts (MV) (FARRELLY; MCENTEE, 2014). No entanto, vários radioisótopos têm sido utilizados nos procedimentos em equinos, conforme Lavoie e Hinchcliff (2009), a taxa de cura média para o uso de braquiterapia intersticial como tratamento para sacóides por meio do Iridio-192 (Ir^{192}) é de 87 a 94%, para o Ouro-198 (Au^{198}) para o Radônio-222 (Rn^{222}) é de 92% e o Rádio-226 (Ra^{226}) e o Cobalto-60 (Co^{60}) é maior que 60% dos casos.

Em um levantamento elaborado por Fidel (2010) sobre as instituições que possuem radioterapia para equinos na América do Norte apontou seis instalações empregam esta prática, sendo-as: Auburn University (Auburn, Alabama), University of Missouri (Columbia, Missouri), The Ohio State University (Columbus, Ohio), Texas A&M university College Station (Texas), University of California (Davis) e Washington State University (Pullman, Washington). Notou-se que todas utilizam a teleterapia, e que apenas Auburn University (Auburn, Alabama), University of Missouri (Columbia, Missouri), Texas A&M university College Station (Texas), Texas A&M university College Station (Texas) e University of California (Davis) com braquiterapia. Atualmente, existem apenas cinco hospitais universitários de ensino nos Estados Unidos. Estados onde a radioterapia por feixe externo pode ser realizada em cavalos e outros animais de grande porte. Isso está em contraste com as cerca de 80 instalações, tanto acadêmicas quanto privado, disponível para pequenos animais (DESAI; GREEN, 2018).

Em equinos a teleterapia é normalmente realizada em um equipamento acelerador linear ou em uma fonte de Co^{60} , mas ambas braquiterapia e teleterapia já estão disponíveis para uso em equinos (TAYLOR; HALDORSON, 2012; DESAI; GREEN, 2018). No Reino Unido, a braquiterapia vem utilizando fios de Ir^{192} na Universidades de Cambridge e Liverpool, enquanto a Universidade de Cambridge oferece apenas teleterapia de megavoltagem. Embora, a utilização do Samário-153 (Sm^{153}) em equinos também tem sido relatada (HENSON; DOBSON, 2004; DIXON; REARDON, 2014).

As indicações para a radioterapia curativa no equino são para tumores mais radiosensíveis, tais como os linfomas. A radioterapia paliativa é considerada para os tumores da cavidade nasal, que muitas vezes estão em estado avançados antes do diagnóstico, tais como carcinomas de células escamosas (HENSON; DOBSON, 2004; GERARD et al., 2010; GILGER, 2017).

Uma variedade de métodos de radioterapia é usada para correlacionar a diferente dose em equinos, os esquemas de fracionamento estabelecem as melhores práticas para vários tipos de tumores. Uma das primeiras tentativas de fracionamento teve o objetivo de alcançar o melhor controle do tumor. Essa tentativa foi empregada um intervalo de 2 a 3 semanas entre as seções de tratamentos, no entanto, esse longo intervalo entre as frações resultaram no repovoamento acelerado da patologia. Outros esquemas de fracionamento passaram a serem utilizados, especialmente os que incluem o hiperfracionamento e o hipofracionamento da dose. Provavelmente esses fracionamentos não têm vantagens materiais em equinos e desse modo eles são em grande medida impraticáveis no momento, no entanto, alguns métodos estão sendo desenvolvido para equinos, o que pode permitir que alguns deles tornem-se mais viável no futuro (KNOTTENBELT et al., 2015; HOLLIS, 2017ab).

O posicionamento do animal durante o tratamento requer o uso de procedimentos anestésicos. Além disso, o posicionamento apropriado pode ser alcançado usando dispositivos de imobilização, tais como, blocos de mordida e colchões Vac-Lok e mesa de equipamento específicas para acomodar animais de grande porte (HENSON; DOBSON, 2004; DESAI; GREEN, 2018).

Segundo Fidel (2010) e Knottenbelt et al. (2015), alguns fatores externos e restritivos podem acontecer em um serviço de radioterapia de grandes animais, a são explanadas à seguir (Tabela 1).

Tabela 1. Fatores externos restritivos da radioterapia em equinos e suas justificativas relacionadas (Adaptado de FIDEL, 2010; KNOTTENBELT et al., 2015).

Fatores externos restritivos	Justificativas
Disponibilidade de instalações para o uso da radiação	O custo elevado para o desenvolvimento de centros de oncologia equina, a proteção radiológica exige a segurança humana é assim as instalações é geralmente caro de construir, o equipamento utilizado é financeiramente gerenciável na maioria das circunstâncias, mas os custos de funcionamento são elevados e no caso o rendimento precisa ser significativo para justificar os custos e a logística da radioterapia significa muitas vezes que o paciente é tratado sob anestesia geral; isso cria complicações logísticas adicionais.
Disponibilidade de conhecimentos em radioterapia equina	A maioria dos radiologistas é de experiência de trabalho em pequenos animais e há falta de profissionais relacionados a exposição do câncer na medicina equina, portanto, há uma clara necessidade de desenvolver especialistas nessa área.
Adesão do paciente	A radioterapia é fisicamente exigente no equino e alguns métodos exigem anestesia geral repetida e outros requerem isolamento por períodos prolongados. Se o cavalo não pode tolerar tal desafio, então o tratamento da radiação não pode ser usado. Se esse aspecto for realizado com cuidado, com alguma assistência em termos de sedação química e analgésicos, na maioria dos casos, pode de fato ser bem tratado. No entanto, existem alguns casos em que o procedimento exigido seria impossível de se realizar com segurança.
Comprometimento do proprietário	A radioterapia exige que o proprietário compreenda os métodos que serão utilizados, como a logística e suas implicações (alguns casos são exigidos o transporte repetido de longa distância para um centro de tratamento)
Limitações do custo para o proprietário	A radiação para alguns tumores comuns, tais como o carcinoma carrega taxa elevada de sucesso, o custo é proibitivo e muitas vezes isto pressiona a intervenção precoce, deixando assim o tratamento para a última hora. Isso leva à apresentação tardia de casos e uma redução no prognóstico correspondente.

O desenvolvimento significativo do campo imagenologia em medicina veterinária, usando tomografia computadorizada e ressonância magnética para imagens de tumores para contribui nos avanços na radioterapia. A delineação precisa das margens

do tumor em imagens transversais permitem a execução de técnicas avançadas de tratamento, tais como radioterapia conformacional tridimensional (3D-CRT), radioterapia com intensidade modulada de feixe (IMRT), radioterapia guiada por imagem (IGRT) e radioterapia estereotáxica (SRT). Aplicando essas técnicas novas, os radioterapeutas veterinários podem direcionar o tumor com mais precisão e limitar a dose nos tecidos normais, sendo assim, a dose de radiação para o tumor pode então ser aumentada para alcançar maior controle do tumor (DESAI; GREEN, 2018).

A IMRT possui algumas limitações, o desafio de fazer a em equinos é que o tamanho do corpo e o posicionamento repetitivo tornam-se difíceis, pois o acelerador linear precisa girar ao redor do paciente para entregar os feixes múltiplos, ou seja, os AL são projetados para pessoas e nenhum é projetado para animais e, principalmente, para os de grandes porte, por isso em equinos, é comum apenas os tumores de cabeça e de extremidades a acessibilidade da IMRT (KANE, 2011).

A radiocirurgia é uma técnica avançada de radioterapia que utiliza campos muito pequenos para administração de dose em áreas muito bem definidas, que pode ser feita em fração única ou em múltiplas frações, sendo esta prática já bem consolidada na medicina humana (SALVAJOLI et al., 2013) e vem sendo relatado em pequenos animais (SELLON et al. 2009; KUBICEK et al. 2016).

Segundo Scott e Miller (2011), a utilização da radiocirurgia também é aplicada em equinos e seus equipamentos são de baixo custo quando comparados com outros equipamentos a laser. A radiocirurgia é uma prática que não deve ser usada para cortar cartilagem ou osso, no entanto, é bastante indicada pela dermatologia, especialmente para biópsia cutânea e para remoção de neoplasias.

Os tumores equinos mais comuns, em ordem decrescente de radiocurabilidade, são o carcinoma de células escamosas, sarcoide equino, sarcoma de partes moles (fibrossarcoma, neurofibroma e hemangiossarcoma), linfoma e melanoma (THEON, 1998). A localização também é importante, pois a toxicidade da radioterapia para tecidos normais limita seu uso adjacente a tecidos e órgãos críticos; o tecido hematopoiético e linfático, os ovários, os testículos e o tecido da lente são os mais vulneráveis (HENSON; DOBSON, 2004).

Ao contrário de outras espécies de animais, o risco de uma neoplasia cutânea em equinos geralmente não aumenta com a idade. As neoplasias cutâneas mais comuns relatadas na literatura em equinos são os sarcoides, o carcinoma de células escamosas,

papilomas e o melanoma (SCOOT; MILLER, 2011; Neel et al., 2013; ESTELL et al., 2017; HOLLIS, 2019).

As raças de equinos com maior risco são o Belga, Clydesdale, Shire e Appaloosa, não havendo relatos de predisposição sexual nestas raças. O tumor pode ocorrer em diferentes localizações nas diferentes espécies. Nos equinos os carcinomas de células escamosas ocorrem primariamente nas junções muco-cutâneo, particularmente nas pálpebras e nas orelhas as orelhas são as regiões mais afetadas (RAMOS et al., 2007; KNOWLES et al., 2016).

O carcinoma de células escamosas é a neoplasia mais comum que atinge os olhos dos equinos e a segunda maior que atinge a espécie. Pode originar-se de vários tecidos, incluindo o limbo da córnea, a pálpebra e a órbita. A radiação ultravioleta também é responsável pela formação da neoplasia, especialmente em áreas da pele hipopigmentadas. Essa neoplasia é bastante agressiva até mesmo após a ressecção cirúrgica e em casos quando o tumor está presente no limbo da córnea, aonde a maioria destes tumores se origina, a radioterapia adjuvante é de grande importância, e muitas vezes utiliza-se o Estrôncio-90 (Sr^{90}), o qual tem demonstrado ser um método eficaz (PLUMMER et al., 2007; HOLLIS, 2017a).

Em um estudo retrospectivo realizado no Hospital Veterinário da Universidade da Georgia, na Grécia, foi relato por Mosunic et al. (2004) 157 casos de equinos com carcinoma de células escamosas na região periocular. Os animais que não receberam o tratamento adjuvante com radioterapia tiveram uma recidiva tumoral de 44,1%, porém os animais que fizeram o tratamento adjuvante, tiveram apenas 11,9% de recidiva.

Em equinos a radioterapia tem benefícios importantes no tratamento de neoplasias cutâneas, isso se deve pelo fato de que as células que se dividem rapidamente, tais como as células de carcinomas basais são danificadas com mais facilidade do que outras células da pele. Os feixes de raios X, utilizados em radioterapia de ortovoltagem, geralmente são aplicados superficialmente com energias de 80 quilovolts (kV) e os raios são filtrados por chapas de alumínio (cerca de 0,5 milímetros (mm)) ou de cobre para remover a penetração dos tecidos moles adjacentes (SCOTT; MILLER, 2011).

O carcinoma de células escamosas ocular é maligno e tem um grande potencial de metástases. O tratamento tem que ser estabelecido de acordo com cada paciente, uma das formas é a radioterapia. A maioria dos carcinomas de células escamosas são radiosensíveis e são tratadas com sucesso por fontes radioativa beta ou de gama. A

principal desvantagem dessa modalidade está relacionada à limitação de dose em relação ao tamanho do tumor, ou seja, uma fonte de radiação beta, como o Sr^{90} , metade de sua radiação produzida se perde após passar através de 1 mm de tecido mole e por isso deve-se restringir o tratamento de lesões com menos de 2 mm de profundidade (REED; BAYLY 2000; HOLLIS, 2017ab).

Há relatos do uso da braquiterapia em carcinomas de células escamosas periocular, aonde foram empregadas sementes de Au^{198} para transmitir raios gama com energia média de 0,41 megaeletrovolts (MeV) e com uma meia vida ($T_{1/2}$) de 93,3 horas, usando uma dose total de 5000 radiation absorbed dose (rad) com taxas de sucesso de 80% em um ano e de 70% em dois anos. As desvantagens desses implantes radioativos são o custo substancial, a disponibilidade limitada, os riscos associados à exposição humana e as restrições para sua liberação ou seu manuseio (REED; BAYLY, 2000).

Os tumores do tipo sarcoides são os que mais afetam os equinos em todo o mundo. Além de cavalos, burros e mulas, eles também têm sido relatado em zebras. Suas lesões têm sido classificadas em seis tipos, sendo os principais verrucosa, fibroblástica e mista. Provavelmente é causado pela infecção com o vírus do papiloma bovino tipo 1 ou 2, caracterizando-se pela presença de protuberâncias cutâneas de diversos tamanhos e localizadas em qualquer parte do corpo (KNOTTENBELT et al., 2015).

Em 16 equinos com presença de sarcoides, a braquiterapia com Ir^{192} , impediu a recidiva do tumor um ano após o tratamento em 15 animais (TURREL et al. 1985). Já em outro estudo, a braquiterapia com Ir^{192} aplicada em sarcoides periorculares resultou em 86,6 e 74% de sucesso em um e 5 anos após o tratamento, respectivamente. Similar a taxa de sucesso de um ano de 87% e uma taxa de sucesso de 2 anos de 81% no estudo de Walker et al. (1991). Para Byam-Cook et al. (2006), o Ir^{192} sozinho ou posterior a cirurgia de desmistificação resultou em uma taxa de sucesso de 89% por 4-91 meses. Os estudos mostram que a braquiterapia produz taxas de sucesso relativamente altas, mas as recaídas do tumor sarcóide podem ocorrer vários meses a anos após o tratamento (TAYLOR; HALDORSON, 2012).

Em um estudo de Théon e Pascoe (1995) com 115 equinos com tumores periorculares, incluindo o carcinoma de células escamosas e sarcoides, foi utilizado o tratamento com implante de Ir^{192} intratumoral. Depois de um ano, 86,6% dos animais que tinham sarcóide e 81,9% dos que tinham carcinoma de células escamosas foram curados. As reações adversas a exposição crônica à radiação incluíram fibrose, catarata, ceratite,

ulterização da córnea e das mudanças cosméticas foram alopecia permanente e despigmentação do pelo.

Conforme Knottenbelt e Kelly (2000), a braquiterapia pode ser aplicada em sarcoídes periorbitais utilizando Ir¹⁹² inseridos na região em torno de 10 a 14 dias com uma dose média de 7000 a 9000 rad ou com placas de Sr⁹⁰ com dose de 10000 rad fracionada em 5 dias, sendo duas vezes por dia durante 5 minutos.

Os melanomas representam cerca de 6 a 15% dos tumores cutâneos relatado sem equinos (PATTERSON-KANE; GINN, 2003). Segundo Fidel (2010) os melanomas e sarcoídes podem ser tratados de forma bastante eficaz com apenas três ou quatro frações com doses de 6 a 8 Gray (Gy) por meio da teleterapia.

Em uma pesquisa envolvendo uma égua com fibroma nos seios paranasais Orsini et al. (2004) a radioterapia adjuvante foi administrada em uma unidade de telecobalto com doses de 30 Gy após a remoção cirúrgica. No entanto, o tumor veio a se repetir após 6 anos e outra operação foi realizada para a remoção e a radioterapia foi novamente administrada em um acelerador linear com doses de 40 Gy impedindo assim a recorrência do tumor durante os 3 anos subsequentes.

O linfoma é um tumor relativamente raro no cavalo, com a prevalência variando em 1 a 3% de todos os tumores nesta espécie e pode estar presentes de quatro formas, generalizadas (multicêntricos), alimentares, mediastinal ou cutânea, e pode ocorrer em qualquer idade do animal e o tratamento com radiação de megavoltagem tem demonstrado sucesso nos resultados (HENSON et al., 2004).

No estudo de caso realizado por Henson et al. (2004) envolveram quatro cavalos com linfoma, no qual a radioterapia foi administrada em um acelerador linear de 4 MeV utilizando uma dose total de 30 Gy, dividida em 3 frações de 10 Gy dadas sob anestesia geral com intervalos de 7 dias. O campo de tratamento inclui 2,5 centímetros (cm) da margem do tecido normal o qual foi calculado usando um programa de planejamento radioterápico com a assistência de um especialista em física médica.

Em uma pesquisa efetuada por Gerard et al. (2010) envolvendo um pônei de 27 anos com um linfoma nos seis paranasais onde a recisão cirúrgica não era aplicável, utilizou-se a radioterapia paliativa com três frações de 8 Gy distribuídas semanalmente usando fótons de 6 MV. O tumor regrediu no prazo de 2 meses e o pônei permaneceu livre da doença clínica por 2,5 anos. No entanto, uma cegueira temporária foi

desenvolvida logo após a segunda fração, mas não foi confirmado se isso foi por causa da radiação, pois o único efeito colateral confirmado foi leucotriquia.

O osteossarcoma é um tumor incomum em equinos e não há muitos relatos da sobrevivência do animal com tumores dentro do osso. A excisão cirúrgica incompleta ou a progressão do tumor tipicamente resulta na eutanásia dos cavalos afetados. A radioterapia pode ser utilizada para aliviar a dor e retardar o crescimento em pequenos animais, mas em cavalos até o presente momento é impraticável (GUTIERREZ-NIBEYRO et al., 2010).

Apesar da utilização rara da radioterapia em fibroma, osteoma e osteosarcoma em equinos, Robbins et al. (1996) relata o uso dessa modalidade terapêutica após a cirurgia em um caso de fibroma mandibular ossificante em um cavalo jovem (8 meses de idade), no qual utilizou-se uma unidade de telecobalto a uma distância foco-superfície (DFS) de 80 cm, com doses de 40 Gy, dividida em 10 frações de 2^a, 4^a e 6^a feira, em aproximadamente 22 dias. Para o posicionamento o animal foi sedado com 5 miligrama (mg) de detomidina e posicionado em uma mesa portátil com a cabeça imobilizada em uma posição segura. Após o término do tratamento o animal não apresentou nenhuma evidência de massa e voltou a pastar no rebanho normalmente.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pelas informações explanadas foi possível identificar as principais limitações na aplicabilidade da radioterapia na medicina equina. Os relatos apresentados no decorrer desta revisão demonstrou as qualidades desta técnica nos inúmeros casos de neoplasias assistidas. Além disso, os estudos encontrados na literatura consultada, poderão direcionar e incentivar novos pesquisadores nesta área e o crescimento desta prática terapeuta.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, A. L; LUVIZOTTO, M. C. R; FERNANDES, M. A. R. Impacto da radioterapia como modalidade exclusiva ou combinada à cirurgia, no tratamento de neoplasias. In: **Anais do V ONCOVET; 2008**. Resumos. São Paulo-BR. ABROVET, v. 1, p. 60-1, 2018.

ANDRADE, A. L.; FERNANDES, M. R. Braquiterapia em Medicina Veterinária. In: JERICÓ, M.M.; NETO, A.J.P.; KOGIKA, M.M. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. v.2. São Paulo: Roca, 2014, p. 560-583.

BRASIL, I. N. C. A. et al. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer-INCA, **Estimativas da incidência e mortalidade por câncer**. Rio de Janeiro: INCA, p. 125, 2018. <<http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/estimativa-2018.pdf>>.

BYAM-COOK, K. L.; HENSON, F. M. D.; SLATER, J. D. Treatment of periocular and non-ocular sarcoids in 18 horses by interstitial brachytherapy with iridium-192. **Veterinary record**, v. 159, n. 11, p. 337-341, 2006.

DE NARDI, A. B.; RODASKI, S.; SOUZA, R. S.; COSTA, T. A.; MACEDO, T. R.; RODIGHIERI, S. N.; RIOS, A.; PIEKARZ, C. H. Prevalência de neoplasias e modalidades de tratamentos em cães atendidos no hospital veterinário da Universidade Federal do Paraná. **Archives of Veterinary Science**, v. 7, n. 2, p. 15-26, 2002.

DESAI, N. C.; GREEN, E. M. Equine external beam radiation therapy: Techniques and challenges. **Equine Veterinary Education**, 2018.

DIXON, P. M.; REARDON, R. J. M. Equine mandibular growths. **Equine Veterinary Education**, v. 27, n. 1, p. 16-21, 2015.

ESTELL, K. Periocular Neoplasia in the Horse. **Veterinary Clinics: Equine Practice**, v. 33, n. 3, p. 551-562, 2017.

FARRELLY, J.; MCENTEE, M. C. A survey of veterinary radiation facilities in 2010. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 55, n. 6, p. 638-643, 2014.

FERNANDES, M. A. R.; ANDRADE, A. L.; LUVIZOTO, M. C. R. et al., Radioterapia em Medicina Veterinária Princípios e Perspectivas. **Revista Brasileira de Física Médica**, v.4, n.2, p.11-14, 2010.

FIDEL; J. L. **Therapeutics in Practice: Current medical protocols for treating a variety of conditions in horse** – Radioation Therapy. MediMedia Animal Health. 2010.

GERARD, M.; PRUITT; A.; THRALL, D. E. Radiation therapy communication: nasal passage and paranasal sinus lymphoma in a pony. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 51, n. 1, p. 97-101, 2010.

GERARD, M.; PRUITT, A.; THRALL, D. E. Radiation therapy communication: nasal passage and paranasal sinus lymphoma in a pony. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 51, n. 1, p. 97-101, 2010.

GILGER, B. C. Diseases and surgery of the globe and orbit. In: **Equine Ophthalmology**, 3 Ed., Wiley-Blackwell: Ames, IO, USA, 2017. p. 151-196.

GUTIERREZ-NIBEYRO, S. D.; SULLINS, K. E.; POWERS, B. E. Treatment of appendicular osteosarcoma in a horse. **Equine Veterinary Education**, v. 22, n. 11, p. 540-544, 2010

HENSON, F. M. D.; DOBSON, J. M. Use of radiation therapy in the treatment of equine neoplasia. **Equine Veterinary Education**, v. 16, n. 6, p. 315-318, 2004.

HOLLIS, A. R. Strontium-90 plesiotherapy in the horse. **Equine Veterinary Education**, 2017a.

HOLLIS, A. R. Radiotherapy for the treatment of periocular tumours in the horse. **Equine Veterinary Education**, 2017b.

HOLLIS, A. R. Strontium plesiotherapy for the treatment of sarcoids in the horse. **Equine Veterinary Education**, 2019.

KANE, E. Radiation oncology for equine tumors: The current state of this therapeutic technique in horses. **DVM360 Magazine**, p. 1-3, 2011.

KNOTTENBELT, D. C.; KANE, J. C. P.; SNALUNE, K. L. **Clinical Equine Oncology**. Elsevier, 2015. 715p.

KNOWLES, E. J., et al. A database survey of equine tumours in the United Kingdom. **Equine Veterinary Journal**, v. 48, n. 3, p. 280-284, 2016.

KUBICEK, L; MILNER, R.; AN, Q.; KOW, K; CHANG, M.; COOKE, K.; FOX, L.; FARESE, J.; BACON, N.; LURIE, D. Outcomes and prognostic factors associated with canine sinonasal tumors treated with curative intent cone-based stereotactic radiosurgery (1999–2013). **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 57, n. 3, p. 331-340, 2016.

LAVOIE, J. P. HINCHCLIFF, K. W. **Blackwell's five Minute Veterinary Consult Equine**. Iowa: Wiley-Blackwell, 2009. 912p.

MCNIEL, E. **Introduction to Radiation Therapy**. Department of Small Animal Clinical Sciences, Michigan State University, East Lansing, Michigan, 2009. p. 126-129.

MORETTO, A. J. G.; CORRÊA, F. G. Radioterapia para carcinomas em animais domésticos. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, n. 20, 2013.

MORRIS, J.; DOBSON, J. **Oncologia de pequenos Animais**. Ed Roca, 2007. 312p.

MOSUNIC, C. B. et al. Effects of treatment with and without adjuvant radiation therapy on recurrence of ocular and adnexal squamous cell carcinoma in horses: 157 cases (1985-2002). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 255, n. 11, p. 1733-1738, 2004.

NEEL, E. A. A., et al. Collagen—emerging collagen based therapies hit the patient. **Advanced drug delivery reviews**, v. 65, n. 4, p. 429-456, 2013.

ORSINI, J. A.; BAIRD, D. K.; RUGGLES, A. J. Radiotherapy of a recurrent ossifying fibroma in the paranasal sinuses of a horse. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 224, n. 9, p. 1483-1486, 2004.

PATTERSON-KANE, J. C.; GINN, P. E. Dermal malignant melanoma in a horse with multifocal pancytokeratin expression. **Journal Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 15, n. 1, p. 54-56, 2003.

PEZZANITE, L. M. et al. Aryepiglottic lymphoma in a 19-year-old Paint gelding treated with excision and adjunctive radiotherapy. **Equine Veterinary Education**, 2017.

PLUMMER, C. E.; SMITH, S.; ANDREW, S. E.; LASSALINE, M. E.; GELATT, K. N.; BROOKS, D. E.; KALLBERG, M. E.; OLLIVIER, F. J. Combined keratectomy, strontium-90 irradiation and permanentbulbar conjunctival grafts for corneolimbic squamous cell carcinoma in horses (1990–2002): 38 horses. **Veterinary Ophthalmologists**, v. 10, n. 1, p. 37-42, 2007.

RAMOS, A. T.; NORTE, D. M.; ELIAS, F.; FERNANDES, C. G. Carcinoma de células escamosas em bovinos, ovinos e equinos: estudo de 50 casos no sul do Rio Grande do Sul. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 44, p. 5-13, 2007.

REARDON, R. J. M. et al. Tratamento de cirurgia e radioterapia combinada de um carcinoma ameloblástico mandibular em um pônei. **Equine Veterinary Education**, v. 29, n. 12, p. 641-646, 2017.

REED, S. M.; BAYLY, W. M. **Medicina Interna Equina**. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2000. 938p.

ROBBINS, S. C.; ARIGHI, M.; OTTEWELL, G. The use of megavoltage radiation to treat juvenile mandibular ossifying fibroma in a horse. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 37, n. 11, p. 683-684, 1996.

SALVAJOLI, J. V., SOUHAMI, L., FARIA, S. L. **Radioterapia em oncologia**. São Paulo: Atheneu, 2013, 1275p.

SAVAGE, C. J. **Segredos em Medicina de Equinos**. Porto Alegre: Artmed, 2001. 414p.

SELLON, R. K.; FIDEL, J.; HOUSTON, R.; GAVIN, P. R. Linear-Accelerator-Based modified radiosurgical treatment of pituitary tumors in cats: 11 cases (1997-2008). **Journal Veterinary International Medicine**, v. 23, p. 1038-1044, 2009.

SCOTT, D. W.; MILLER, W. H. M. Jr. **Equine Dermatology**. 2ª Ed. Elsevier Saunders: Missouri, 2011. 552p.

TAYLOR, S.; HALDORSON, G. A review of equine sarcoid. **Equine Veterinary Education**, v. 25, n. 4, p. 210-216, 2012.

THÉON, A. P. Radiation therapy in the horse. **The Veterinary Clinics of North America Equine Practice**, v. 14, n. 3, p. 673-688, 1998.

THÉON, A. P.; PASCOE, J. R. Iridium-192 interstitial brachytherapy for equine periocular tumours: treatment results and prognostic factors in 115 horses. **Equine Veterinary Journal**, v. 27, n. 2, p. 117-121, 1995.

TURREL, J. M.; STOVER, S. M.; GYORGYFALVY, J. Iridium-192 interstitial brachytherapy of equine sarcoid. **Veterinary Radiology**, v. 26, n. 1, p. 20-24, 1985.

VETTORATO, M. C. et al. Principais avanços e aplicações da radioterapia na medicina veterinária. **Tekne e Logos**, v. 8, n. 1, p. 103-118, 2017.

WALKER, M. et al. Iridium-192 brachytherapy for equine sarcoid, one and two year remission rates. **Veterinary Radiology**, v. 32, n. 4, p. 206-208, 1991.