

MARCOS VINICIUS SICCA GUIDUCE

## ELETROQUIMIOTERAPIA EM CÃES E GATOS

Botucatu – SP  
2011

**MARCOS VINICIUS SICCA GUIDUCE**

**ELETROQUIMIOTERAPIA EM CÃES E GATOS**

Trabalho de Conclusão de Curso 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. Ass. Dr José Joaquim Tilton Ranzani

Botucatu - SP  
2011

## AGRADECIMENTOS

A realização deste trabalho só foi possível graças à colaboração direta e indireta de muitas pessoas. Manifesto aqui minha sincera gratidão a todas elas, especialmente:

Aos meus pais, **José Marcos** e **Ivone**, e aos meus irmãos **Lucas** e **Fabio** por todo o amor que constitui a base de nossa família. Agradeço pela dedicação, paciência e apoio em todos os momentos importantes da minha vida.

Ao Professor e amigo **José Joaquim Tilton Ranzani**, por todas as conversas e conselhos durante todo o período de graduação.

À **Joice Furtado Fonzar** pelo amor, carinho, companheirismo. Além de toda dedicação e auxílio em minha vida profissional.

A toda minha **turma XLIV** de graduação, em especial a **Priscila** e **Marianna**, por todos os momentos de alegria, diversão e aprendizado ao longo destes cinco anos.

À tão sonhada **Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, UNESP Campus de Botucatu**, agradeço a todos os professores e funcionários que contribuíram diretamente para minha formação.

## Sumário

|                                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| RESUMO.....                                                                                           | 05 |
| ABSTRACT .....                                                                                        | 06 |
| 1. INTRODUÇÃO.....                                                                                    | 07 |
| 2. REVISÃO DE LITERATURA.....                                                                         | 08 |
| 2.1. Mecanismo de ação e utilização.....                                                              | 08 |
| 2.2. Principais quimioterápicos.....                                                                  | 10 |
| 2.2.1.Sulfato de Bleomicina.....                                                                      | 10 |
| 2.2.2.Cisplatina.....                                                                                 | 11 |
| 2.3. Utilização da eletroquimioterapia para o tratamento de tumor<br>venéreo transmissível (TVT)..... | 11 |
| 2.4. Utilização da eletroquimioterapia para o tratamento de<br>mastocitoma.....                       | 12 |
| 2.5. Utilização da eletroquimioterapia para o tratamento de<br>carcinomas.....                        | 13 |
| 3. CONCLUSÃO.....                                                                                     | 14 |
| 4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....                                                                    | 15 |
| ANEXOS.....                                                                                           | 18 |



GUIDUCE, M. V. S. *Eletroquimioterapia em cães e gatos*. Botucatu, 2011. 17p. Trabalho de conclusão de curso de graduação (Medicina Veterinária, Área de Concentração: Cirurgia de Pequenos Animais) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho".

## RESUMO

A eletroquimioterapia é uma nova opção de tratamento de neoplasias que consiste na aplicação de quimioterápicos pela via intralesional ou endovenosa, associada a pulsos elétricos locais, intensos e de curta duração. Os pulsos elétricos promovem desestabilização transitória da membrana celular, provocando a formação de poros e facilitando a entrada de quimioterápicos no interior das células, aumentando sua citotoxicidade. Esta terapia permite a redução das doses dos quimioterápicos quando comparada à quimioterapia convencional, resultando na diminuição dos efeitos colaterais e custos do tratamento. A eletroquimioterapia tem se mostrado efetiva no tratamento de neoplasias independente de sua origem histológica e localização. Esta revisão tem como objetivo evidenciar possibilidades de utilização deste tratamento na Oncologia Veterinária.

Palavras-chave: Cães; Eletroquimioterapia; Gatos; Neoplasia.

GUIDUCE, M. V. S. *Electrochemotherapy in dogs and cats*. Botucatu, 2011. 17p. Trabalho de conclusão de curso de graduação (Medicina Veterinária, Área de Concentração: Cirurgia de Pequenos Animais) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho".

### **ABSTRACT**

The eletrochemotherapy is a new treatment option for neoplasms that involves the application of chemotherapeutic drugs endovenously or intralesionally, associated with local severe and short duration electrical pulses. The electrical pulses promote destabilization of the cell membrane, causing transitory pore formation and facilitating the entry of chemotherapeutic agents inside the cells, increasing its cytotoxicity. This therapy allows for lower doses of chemotherapy drugs compared to conventional chemotherapy, resulting in the decrease of side effects and costs of treatment. The eletrochemotherapy has proved effective in the treatment of cancer regardless of its histological origin and location. This review aims to highlight possibilities to use this treatment in Veterinary Oncology.

Key words: Dogs; Electrochemotherapy; Cats; Neoplasms.

## 1. INTRODUÇÃO

A oncologia é uma especialidade médica baseada nos estudos sobre enfermidades neoplásicas e atualmente estão disponíveis na literatura diversos protocolos terapêuticos antitumorais. No entanto, os procedimentos quimioterápicos apresentam disparidade quanto ao período de tratamento, eficácia, efeitos colaterais e onerosidade (SILVEIRA et al., 2010).

Apesar dos grandes avanços na medicina em pesquisas sobre genética e biologia molecular, estudos mostram que as neoplasias continuam sendo a segunda principal causa de morte no mundo, o que leva a comunidade científica a buscar novas formas para seu tratamento (CIRIA; LÓPEZ, 2001).

A eletroquimioterapia começou a ser pesquisada na década de 1980 na França em experimentos *in vitro* e posteriormente em estudos clínicos em seres humanos. Recentemente, foi realizado um projeto na Europa para estabelecer o procedimento padrão para o uso da eletroquimioterapia em pacientes humanos, desenvolvendo-se também um aparelho disponível comercialmente. Desta maneira, se possibilitou que esta modalidade de tratamento oncológico, que inicialmente era utilizada somente nos centros de pesquisa, passasse a ser aplicada na rotina das clínicas médicas (OLIVEIRA et al., 2009).

Sendo assim, a presente revisão de literatura tem como objetivo estudar a aplicação da eletroquimioterapia em pequenos animais, bem como suas vantagens e desvantagens na Medicina Veterinária, servindo como base para a realização de futuros estudos sobre esta nova modalidade de tratamento antitumoral em cães e gatos.



## **2. REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1. Mecanismo de ação e utilização**

A eletroquimioterapia é uma nova terapia antitumoral, na qual é combinada à administração de drogas citotóxicas pouco permeáveis, como a bleomicina e a cisplatina, com pulsos elétricos intensos e de curta duração para provocar a permeabilização transitória das células, tal fenômeno é conhecido como eletropermeabilização ou eletroporação (CEMAZAR et al., 2008).

A eletroporação consiste na aplicação de pulsos elétricos de alta voltagem que aumentam o potencial de transporte da membrana celular. Através do aumento do momento dipolar das cabeças lipídicas hidrofílicas, tais pulsos promovem a formação de um poro transitório, o que permite que macromoléculas “carregadas” migrem por eles e, eventualmente, alcancem o núcleo, onde podem promover transformações genéticas (UGEN et al., 2003).

Em outras palavras, o mecanismo de ação sobre as células tumorais, quando pulsos elétricos associados ao quimioterápico são aplicados no local do tumor, é fazer com que a membrana celular torne-se permeável, permitindo que o quimioterápico penetre na célula. Adicionalmente a isso, ocorre ainda a redução do fluxo sanguíneo no tumor, promovendo hipóxia e consequentemente maior acidez no meio extracelular, o que leva à necrose da massa tumoral (OLIVEIRA et al., 2009).

Desta forma, este tratamento tem como objetivo fundamental facilitar a entrada e acumulação dos quimioterápicos no interior das células e tecidos tumorais, potencializando a eficácia das drogas mediante o aumento da citotoxicidade do agente quimioterápico (OLIVEIRA et al., 2009; CIRIA; LÓPEZ, 2001). Estudos afirmam que a

eletroporação aumentou em mil vezes a citotoxicidade da bleomicina e até setenta vezes a da cisplatina (SERSA et al., 1994).

A vantagem desse método seria então diminuir a quantidade de quimioterápicos administrada aos pacientes e aumentar o efeito curativo local (JUNIOR et al., 2008), diminuindo conseqüentemente o custo do tratamento (OLIVEIRA et al., 2009). Porém, durante a aplicação dos pulsos elétricos os animais devem estar obrigatoriamente sob anestesia geral (SPUGNINI et al., 2008; KODRE et al., 2009; SILVEIRA et al., 2009).

É importante ressaltar que os pulsos elétricos quando aplicados isoladamente não produzem efeito sobre o desenvolvimento do tumor, por isso, sua utilização deve ser obrigatoriamente realizada junto ao quimioterápico. Para a eficácia do tratamento, os quimioterápicos, que podem ser administrados pela via sistêmica ou local, devem encontrar-se na periferia das células no momento da aplicação dos pulsos (OLIVEIRA et al., 2009).

A dose de quimioterápico para aplicação intralesional é proporcional ao volume do tumor. A mensuração do volume tumoral é realizada com o auxílio um paquímetro. São obtidas as medidas da altura (A), largura (L) e profundidade (P), que posteriormente são aplicadas na fórmula  $A \times L \times P \times \pi/6$  (SILVEIRA et al., 2009). Além do volume é necessário levar em consideração a localização do tumor adotando o sistema de estadiamento clínico TNM (tumor / linfonodo / metástase), segundo diretrizes estabelecidas pela Organização Mundial da Saúde observadas nos anexos 1 e 2 (VAIL; WITHROW, 2007; LIPTAK; WITHROW, 2007).

DALECK et al. (2009) indicam que devem ser utilizados pulsos elétricos retangulares de 1000 a 1300 volts (V), com duração de 100 microssegundos ( $\mu s$ ) e corrente máxima de 16 ampères (A); não recomendam campos elétricos muito altos, pois implicaria em destruição da pele e tecidos adjacentes, resultando em destruição celular.

Para comprovar a eficácia antineoplásica da eletroquimioterapia em diferentes tipos tumorais, como sarcomas, gliomas, carcinomas e melanomas, foram realizados estudos *in vivo* em camundongos, ratos, hamsters e coelhos. Revelando que a utilização dos pulsos elétricos provocava redução total ou de pelo menos 80% nas neoplasias cutâneas e subcutâneas que já não respondiam aos antineoplásicos tradicionais (CEMAZAR et al., 2008).

Além do elevado índice de remissão neoplásica, o tratamento eletroquimioterápico proporciona pequena porcentagem de recidivas e/ou metástases adjacentes e/ou distantes e ainda apresenta efeitos adversos inexpressivos (MIR et al., 1998).

Segundo a literatura, a eletroquimioterapia não se mostra eficaz no tratamento de neoplasias de origem óssea e hematopoiética (GIARDINO et al., 2006). A aplicação intralesional de quimioterápico não se apresenta eficaz no tratamento de massas volumosas e/ou erodo-ulceradas (SILVEIRA et al., 2010).

## **2.2. Principais quimioterápicos**

Na literatura consultada foram encontrados relatos da utilização de somente dois quimioterápicos associados aos pulsos elétricos, sendo eles o Sulfato de Bleomicina e a Cisplatina.

### **2.2.1. Sulfato de Bleomicina**

O Sulfato de Bleomicina é um antibiótico glicopeptídico citotóxico derivado da fermentação do *Streptomyces verticillus*. Ele apresenta maior ação na fase G2 do ciclo celular, atuando na síntese de DNA e com menor expressão na síntese de RNA. Na Medicina Veterinária é empregado no tratamento de linfomas e carcinomas espinocelulares de cães e gatos. Seus efeitos colaterais podem ser gastrointestinais,

dermatológicos e principalmente respiratórios, devido à fibrose pulmonar (LANORE e DELPRAT, 2004; RODASKI e DE NARDI, 2006).

### **2.2.2. Cisplatina**

A Cisplatina é um sal metálico derivado da platina e citotóxico para células neoplásicas, que age independente do ciclo celular. Este quimioterápico é muito utilizado no tratamento de diversas neoplasias, entre elas o carcinoma espinocelular, o melanoma e o adenoma. A sua citotoxicidade pode causar efeitos colaterais, levando a alterações hematológicas, gastrointestinais e principalmente renais. É importante ressaltar que a Cisplatina não é indicada para gatos (LANORE; DELPRAT, 2004; RODASKI; DE NARDI, 2006).

### **2.3. Utilização da eletroquimioterapia para tratamento de tumor venéreo transmissível (TVT).**

SPUGNINI et al. (2008) relataram o tratamento de 3 cães com tumor venéreo transmissível não responsivo ao tratamento convencional com Vincristina. Foi realizada a eletroquimioterapia com a infiltração local de Sulfato de Bleomicina (1,5mg/ml). Os três animais responderam positivamente ao tratamento, porém o tempo para remissão completa do tumor foi muito prolongado variando de 28 a 48 meses. Concluiu-se que a eletroquimioterapia utilizada para o tratamento de tumor venéreo transmissível, apesar do longo período para a remissão total, é um método válido, pois se trata de uma terapia de baixa toxicidade para controle local do tumor, sem grandes alterações sistêmicas e efeitos colaterais.

#### **2.4. Utilização da eletroquimioterapia para o tratamento de mastocitoma**

O mastocitoma é o segundo tumor mais comum em cães. Trata-se de uma neoplasia quase que exclusiva da pele, com característica altamente infiltrativa e que pode ser única ou múltipla (DALECK et al. 2009). Seu diagnóstico é difícil, pois possui uma grande variedade de aparência e comportamento (KODRE et al. 2009).

Cerca de 50% dos mastocitomas cutâneos localizam-se no tronco e nas regiões perineal, genital e inguinal, 40% nos membros e 10% na cabeça e pescoço. O tratamento pode variar de acordo com a localização do tumor, estadiamento clínico e classificação histológica, optando-se pela excisão cirúrgica, radioterapia, quimioterapia, criocirurgia ou até mesmo com a associação de duas ou mais técnicas de tratamento (DALECK et al. 2009).

KODRE et al. (2009) incluíram a eletroquimioterapia como mais uma forma de tratamento do mastocitoma. Para isso compararam a excisão cirúrgica aos pulsos elétricos associados à aplicação intratumoral de Cisplatina e relataram resposta positiva à utilização da eletroquimioterapia. Demonstraram como vantagens os baixos efeitos colaterais, a aplicabilidade do método e a resposta do tumor, sendo que não ocorreram diferenças significativas na resposta ao tratamento quanto ao tamanho da massa. Concluíram que a eletroquimioterapia é um tratamento alternativo à cirurgia quando o proprietário não é condizente com a excisão cirúrgica ou ainda, quando a localização do tumor não permite excisão com margem de segurança adequada.

## **2.5. Utilização da eletroquimioterapia para o tratamento de carcinomas**

Os adenocarcinomas perianais se originam das glândulas apócrinas que estão localizadas dentro dos sacos anais, sendo uma doença maligna, invasiva e metastática. Esta neoplasia corresponde a 2% de todas as neoplasias cutâneas e 16% das neoplasias perianais em cães; já em gatos os adenocarcinomas perianais são raros representando menos de 1% das neoplasias cutâneas. O tratamento de escolha é a excisão cirúrgica, podendo ser utilizada como adjuvante a quimioterapia ou a radioterapia. No entanto, dependendo da localização e tamanho do tumor, nem sempre é possível retirar a massa com margem de segurança adequada sem que ocorra comprometimento de outras estruturas, como o esfíncter anal externo, comprometendo a qualidade de vida do animal (DALECK et al. 2009).

SPUGNINI et al. (2008) relataram um caso de um cão da raça Schnauzer de quatorze anos de idade com adenocarcinoma perianal. Foi realizada a excisão cirúrgica do tumor, porém não foi possível estabelecer uma margem de segurança adequada. Optaram então pelo tratamento adjuvante eletroquimioterápico, com aplicação intralesional de Cisplatina em duas sessões, com intervalo de quatorze dias. A neoplasia apresentou remissão completa sem recidivas, sendo que o animal foi acompanhado clinicamente durante 18 meses.

SILVEIRA et al. (2010) relataram o tratamento de neoplasias de origem epitelial e mesenquimal com aplicação intratumoral de Sulfato de Bleomicina. Foram utilizados 34 animais apresentando diferentes neoplasias, como melanomas malignos em saco conjuntival (7), oral (2) e interdigital (1); carcinomas espinocelulares (7); adenocarcinomas hepatóides (5); adenomas hepatóides (3); adenocarcinomas sebáceos (3); melanocitomas palpebrais (2); carcinoma de células basais (1); plasmocitoma (1); epitelioma palpebral (1) e adenoma sebáceo (1).

Obtiveram como resultado a remissão total de 88,3% das neoplasias, ocorrendo variações de uma a três sessões de eletroquimioterapia. Todos os animais foram avaliados até 12 meses após o tratamento e não apresentaram indícios de recidiva ou metástase.

### **3. CONCLUSÃO**

A Oncologia é uma área de grande importância para a Medicina Veterinária devido ao desenvolvimento de tratamentos cada vez mais efetivos, que proporcionam melhor qualidade de vida aos animais de companhia, aumentando sua expectativa de vida.

No entanto, ainda é grande a necessidade de pesquisas sobre novas técnicas de tratamento antitumoral e a eletroquimioterapia mostra-se um método de baixo custo e fácil aplicação, sendo eficaz como tratamento único ou como adjuvante à excisão cirúrgica de neoplasias de diferentes origens histológicas.

Desta forma, apesar de ser uma terapia oncológica já utilizada em pequenos animais, esta revisão serve como base para o desenvolvimento de futuras pesquisas para o aperfeiçoamento do método quanto à variação de quimioterápicos utilizados, desenvolvimento e padronização de aparelhos eletroporadores e tipos tumorais responsivos à sua aplicação em Medicina Veterinária.

#### 4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS<sup>1</sup>

CEMAZAR, M.; TAMZALI, Y.; SERSA, G.; TOZON, N.; MIR, L. M.; MIKLAVCIC, D.; LOWE, R.; TEISSIE, J. Electrochemotherapy in veterinary oncology. **J. Vet. Intern. Med.**, v.22, p.826-831, 2008.

CIRIA, H. C.; LÓPEZ, D. S. La electroquimioterapia: una nueva alternativa terapéutica em la oncología. **Rev. Cub. Oncol.**, v. 17, n.3, p.188-194, 2001.

DALECK, C. R.; RODIGHERI, S. M.; DE NARDI, A. B.; DA MOTTA, F. R. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B.; RODASKI, S. **Oncologia em cães e gatos**. São Paulo: Ed. Roca, 2009. p. 472-479.

GIARDINO, R.; FINI, M.; BONAZZI, V.; CADOSSO, R.; NICOLINI, A.; CARPI, A. Electrochemotherapy: a novel approach to the treatment of metastatic nodules on the skin and subcutaneous tissues. **Biomed. Pharmac.**, v. 60, n. 8, p. 458-462, 2006.

JUNIOR, O. P.; TELLÓ, M.; OLIVEIRA, L.; ZANELLA, R.; OLIVEIRA, R. T.; SILVA, C. C. F.; LEMES, A.; GIOSO, M. A.; BARBUTO, J. A.; BUZAID, A. C. Efeito anti-tumoral do campo elétrico potencializando quimioterápicos: estudos no modelo animal. **Rev. Bras. Cir. Cab. Pesc.**, v. 37, n. 2, p. 76-81, abril / maio / junho 2008.

---

<sup>1</sup> Associação Brasileira de Normas Técnicas. **NBR 6023**: Informação e documentação - Referências - Elaboração. Rio de Janeiro, 2002. 24p.  
National Library of Medicine. **List of journals indexed in Index Medicus**. Washington, 2008. 337p.



KODRE, V.; CEMAZAR, M.; PECAR, J.; SERSA, G.; COR, A.; TOZON, N. Electrochemotherapy compared to surgery for treatment of canine mast cell tumours. **In vivo**, v. 23, p. 55-62, 2009.

LANORE, D.; DELPRAT, C. **Quimioterapia anticancerígena**. Rio de Janeiro: Editora Roca, 2004. 179 p.

LIPTAK, J. M.; WITHROW, S. J. Cancer of the gastrointestinal tract. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. **Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology**. 4. ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2007. p. 455-510.

MIR, L. M.; GLASS, L. F.; SERŠA, G.; TEISSIÉ, J.; DOMENGE, C.; MIKLAVČIČ, D.; JAROSZESKI, M. J.; ORLOWSKI, S.; REINTGEN, D. S.; RUDOLF, Z.; BELEHRADEK, M.; GILBERT, R. A.; ROLS, M. P.; BELEHRADEK JR., J.; BACHAUD, J. M.; De CONTI, R. C.; ŠTABUC, B.; ČEMAŽAR, M.; CONINX, P.; HELLER, R. Effective treatment of cutaneous and subcutaneous malignant tumours by electrochemotherapy. **Brit. J. Canc.**, v. 77, n. 12, p. 2336-2342, 1998.

OLIVEIRA, L. O.; OLIVEIRA, R. T.; GOMES, C.; TELLÓ, M. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B.; RODASKI, S. **Oncologia em cães e gatos**. São Paulo: Ed. Roca, 2009. p. 600-606.

RODASKI, S.; DE NARDI, A. B. **Quimioterapia antineoplásica em cães e gatos**. Curitiba: Bio editora, 2006. 200p.

SERSA, G.; CEMAZAR, M.; MIKLAVČIČ, D.; MIR, L. M. Electrochemotherapy: Variable anti-tumor effect on different tumor models. **Bioelectrochem. Bioenerg.**, v.35, p.23-27, 1994.

SILVEIRA, L. M. G.; BRUNNER, C. H. M.; CUNHA, F. M.; FUTEMA, F.; CALDERARO, F. F.; KOZLOWSKI, D. Utilização de eletroquimioterapia em neoplasias de origem epitelial ou mesenquimal localizadas em pele ou mucosas de cães. **Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.**, São Paulo, v. 47, n. 1, p. 55-66, 2010.

SPUGNINI, E.P.; DOTSINSKY, I.; MUDROV, N.; BUFALINI, M.; GIANNINI, G.; CITRO, G.; FEROCCE, F.; BALDI, A. Adjuvant electrochemotherapy for incompletely excised anal sac carcinoma in a dog. **In Vivo.**, v. 22, p. 47-50, 2008.

SPUGNINI, E. P.; DOTSINSKY, I.; MUDROV, N.; CITRO, G.; D'AVINO, A.; BALDI, A. Biphasic pulses enhance bleomycin efficacy in a spontaneous canine genital tumor model of chemoresistance: Sticker sarcoma. **J. Exp. Clin. Canc. Res.**, v.7, p.58, 2008.

UGEN, K.E.; HELLER, R. Electroporation as a method for the efficient in vivo delivery of therapeutic genes. **DNA Cell Biol.**, v.22, p. 753, 2003.

VAIL, D. M.; WITHROW, S. J. Tumors of the skin and subcutaneous tissues. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. **Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology**. 4. ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2007. p. 375-401.

**ANEXO 1** - Estadiamento clínico para neoplasias cutâneas em cães segundo sistema TNM.

| <b>Tumor primário (T)</b>                                             |
|-----------------------------------------------------------------------|
| Tis: Tumor pré invasivo ( <i>in situ</i> )                            |
| T0: Sem evidências de tumor                                           |
| T1: Tumor < 2 cm de diâmetro                                          |
| T2: Tumor entre 2 - 5 cm de diâmetro                                  |
| T3: Tumor > 5 cm de diâmetro                                          |
| T4: Tumor invadindo outras estruturas como fáscia, osso ou cartilagem |
| <b>Linfonodo (N)</b>                                                  |
| N0: Sem evidências de envolvimento de linfonodo regional              |
| N1: Linfonodo ipsilateral móvel                                       |
| N1a: sem aumento de volume                                            |
| N1b: com aumento de volume                                            |
| N2: Linfonodo contralateral ou bilateral móveis                       |
| N2a: sem aumento de volume                                            |
| N2b: com aumento de volume                                            |
| N3: Linfonodos fixos                                                  |
| <b>Metástase (M)</b>                                                  |
| M0: Sem evidências de metástase distante                              |
| M1: Metástase distante detectada                                      |

## ANEXO 2 - Estadiamento clínico para neoplasias orais em cães segundo sistema TNM.

| Tumor primário (T)                               |            |               |               |
|--------------------------------------------------|------------|---------------|---------------|
| Tis: Tumor pré invasivo (in situ)                |            |               |               |
| T1: Tumor < 2 cm de diâmetro                     |            |               |               |
| T1a: sem evidências de invasão óssea             |            |               |               |
| T1b: com evidências de invasão óssea             |            |               |               |
| T2: Tumor entre 2 - 4 cm de diâmetro             |            |               |               |
| T2a: sem evidências de invasão óssea             |            |               |               |
| T2b: com evidências de invasão óssea             |            |               |               |
| T3: Tumor > 4 cm de diâmetro                     |            |               |               |
| Linfonodo (N)                                    |            |               |               |
| N0: Sem metástase para linfonodo regional        |            |               |               |
| N1: Linfonodo ipsilateral móvel                  |            |               |               |
| N1a: sem evidências de metástase para linfonodo  |            |               |               |
| N1b: com evidências de metástase para linfonodo  |            |               |               |
| N2: Linfonodo contralateral ou bilateral móvel   |            |               |               |
| N2a: sem evidências de metástase para linfonodos |            |               |               |
| N2b: com evidências de metástase para linfonodos |            |               |               |
| N3: Linfonodos fixos                             |            |               |               |
| Metástase distante (M)                           |            |               |               |
| M0: Sem evidências de metástase distante         |            |               |               |
| M1: Metástase distante detectada                 |            |               |               |
| Grupos                                           | Tumor (T)  | Linfonodo (N) | Metástase (M) |
| I                                                | T1         | N0, N1a, N2a  | M0            |
| II                                               | T2         | N0, N1a, N1b  | M0            |
| III                                              | T3         | N0, N1a, N1b  | M0            |
| IV                                               | T1, T2, T3 | N1b           | M0            |
|                                                  | T1, T2, T3 | N2b, N3       | M0            |
|                                                  | T1, T2, T3 | N1, N2, N3    | M1            |
|                                                  | T1, T2, T3 | N1, N2, N3    | M1            |