

FLÁVIA DINIZ VALADARES

**PESQUISA DO LINFONODO SENTINELA EM CADELAS
PORTADORAS DE TUMOR DE MAMA**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

VIÇOSA
MINAS GERAIS – BRASIL
2015

**Ficha catalográfica preparada pela Biblioteca Central da Universidade
Federal de Viçosa - Câmpus Viçosa**

T

V136p
2015 Valadares, Flávia Diniz, 1982-
Pesquisa do linfonodo sentinela em cadelas portadoras de
tumor de mama / Flávia Diniz Valadares. – Viçosa, MG, 2015.
ix, 43f. : il. (algumas color.) ; 29 cm.

Inclui anexos.

Orientador: Andréa Pacheco Batista Borges.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa.

Referências bibliográficas: f.36-38.

1. Câncer em animais. 2. Cães. 3. Mama - Tumores.
4. Linfonodo sentinela. I. Universidade Federal de Viçosa.
Departamento de Veterinária. Programa de Pós-graduação em
Medicina Veterinária. II. Título.

CDD 22. ed. 636.0896994061

FLÁVIA DINIZ VALADARES

**PESQUISA DO LINFONODO SENTINELA EM CADELAS
PORTADORAS DE TUMOR DE MAMA**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

APROVADA: 11 de fevereiro de 2015.

Débora Balabram

Lissandro Gonçalves Conceição

Ângela Aparecida Barra

Fabício Luciani Valente
(Coorientador)

Andréa Pacheco Batista Borges
(Orientadora)

*A Renè,
meu companheiro que chegou já no meio da travessia
(do mestrado e da vida)...
para caminharmos juntos, com os pés no chão,
e para sonharmos juntos, com o coração nas nuvens.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, por todas as bênçãos recebidas, sejam elas na forma das facilidades ou das dificuldades no caminho.

Aos meus pais, pelo apoio afetivo e pelos conselhos práticos. Em especial à mamãe que, além de fornecer 23 cromossomos e muito amor, ainda ministrou duas disciplinas das quais me orgulho de ter cursado.

Aos colegas e amigos do DEM, que apoiaram sem restrições a realização do mestrado.

Aos colegas e amigos da oncologia de Viçosa e de Ponte Nova, que souberam lidar com as lacunas que precisei deixar.

Aos grandes amigos da vida, de perto e de longe (BH, Goiânia e SP), que estão sempre dentro do peito e caminhando junto.

Aos colegas orientados da professora Andréa que, além da intensa ajuda no experimento e em todas as etapas do curso, se tornaram amigos. Em especial, aos meus anjos da guarda: Fabrício e Rodrigo.

À professora Andréa que, além da enorme ajuda científica, proporciona uma convivência agradável e uma presença inspiradora.

Aos professores, técnicos, funcionários e residentes do HVT, que não mediram esforços para abarcar o experimento na já atribulada rotina hospitalar.

À UFV e, em especial, ao CCB, pelo voto de confiança.

SUMÁRIO

LISTA DE QUADROS	v
LISTA DE FIGURAS	vi
LISTA DE TABELAS	viii
RESUMO	ix
ABSTRACT	x
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Epidemiologia do câncer de mama em mulheres	1
1.2. Epidemiologia do câncer de mama em cadelas	1
1.3. Estadiamento TNM em cadelas	2
1.4. Histórico da pesquisa do linfonodo sentinela em humanos	4
1.5. Métodos para detecção do linfonodo sentinela.....	5
1.6. Drenagem linfática da mama canina e suas implicações no tratamento do câncer de mama	7
2. MATERIAL E MÉTODOS	10
2.1. Animais e critérios de inclusão	10
2.2. Coleta de dados.....	10
2.3. Fluxo de atendimento no Hospital Veterinário da UFV	10
2.4. Ato operatório	11
2.5. Análise histopatológica das amostras obtidas	14
2.6. Análise dos dados.....	14
3. RESULTADOS	15
4. DISCUSSÃO	30
5. CONCLUSÃO	35
REFERÊNCIAS.....	36
ANEXO A – Termo de autorização para uso de animais em estudo.....	39
ANEXO B – Ficha de avaliação oncológica	40
ANEXO C – Escore corporal canino	42
ANEXO D – Classificação de risco de mortalidade operatória pela Sociedade Americana de Anestesiologia (ASA)	43

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Classificação TNM dos tumores de mama em cadelas.....	3
Quadro 2 – Estadiamento clínico de tumores de mama em cadelas	3
Quadro 3 – Resumo dos casos em que foi realizada a pesquisa do linfonodo sentinela axilar nas cadelas submetidas à mastectomia no HVT/DVT, no período de 1º de junho a 30 de setembro de 2014, nas quais foi realizada a pesquisa do linfonodo sentinela axilar	23
Quadro 4 – Resumo dos principais resultados oncológicos das cadelas submetidas à mastectomia no HVT/DVT, no período de 1º de junho a 30 de setembro de 2014	26
Quadro 5 – Estádio clínico e estágio patológico das cadelas submetidas à mastectomia no HVT/DVT, no período de 1º de junho a 30 de setembro de 2014	28

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Drenagem linfática da mama abdominal cranial de cadela: (a) linfocintigrafia demonstrando a migração do contraste para as cadeias linfáticas axilar e inguinal à direita e exclusivamente axilar à esquerda; e (b) esquema correspondente à migração do contraste para as cadeias linfáticas axilar e inguinal à direita e exclusivamente axilar à esquerda. 8
- Figura 2 – Fotografias de pesquisa de linfonodo sentinela inguinal direito em cadela pela técnica do azul patente: (a) migração do corante azul patente após sua injeção peritumoral em tumor de mama inguinal direita; (b) migração cutânea para cadeia linfonodal inguinal direita; (c) coloração azul da rede linfática inguinal direita adjacente aos vasos epigástricos inferiores; e (d) linfonodo sentinela inguinal direito corado em azul. 12
- Figura 3 – Pesquisa do linfonodo sentinela axilar: (a) migração do corante azul patente em vaso linfático axilar, que se mostra dilatado; e (b) linfonodo sentinela axilar corado pelo azul patente. 13
- Figura 4 – Lesões não neoplásicas de mama em cadelas submetidas à mastectomia, no período de 1º de junho a 30 de setembro de 2014: (a) mastite (aumento 40x); (b) mastite (aumento 100x); (c) mastite (aumento 400x); (d) hiperplasia (aumento 40x); (e) hiperplasia (aumento 100x); e (f) hiperplasia (aumento 400x). 20
- Figura 5 – Tumor misto benigno: (a) matriz óssea (aumento 40x); (b) matriz óssea (aumento 100x); (c) matriz cartilaginosa (aumento 40x); e (d) matriz cartilaginosa (aumento 100x). 20
- Figura 6 – Lipoma: (a) lipoma (aumento 40x); e (b) lipoma (aumento 100x). .. 21
- Figura 7 – Adenoma mamário (aumento 40x). 21
- Figura 8 – Mioepitelioma: (a) mioepitelioma (aumento 40x); e (b) mioepitelioma (aumento 100x). 21
- Figura 9 – Carcinomas mamários de cadelas operadas no HVT/DVT, no período de 1º de junho a 30 de setembro de 2014: (a) carcinoma em tumor misto (aumento 40x); (b) carcinoma em tumor misto (aumento 100x); (c) carcinoma simples túbulo-papilífero (aumento 40x); e (d) carcinoma simples túbulo-papilífero (aumento 100x). 22
- Figura 10 – Linfonodo inguinal sentinela em cadela submetida à mastectomia: (a) linfonodo inguinal sem neoplasia (aumento 40x); (b) linfonodo inguinal sem neoplasia (aumento 100x); (c) linfonodo inguinal contendo metástase (aumento 40x); e (d) linfonodo inguinal contendo metástase (aumento 100x). 24
- Figura 11 – Linfonodo axilar sentinela em cadela submetida à mastectomia: (a) linfonodo axilar sem neoplasia (aumento 40x); (b) linfonodo axilar sem neoplasia (aumento 100x); (c) linfonodo axilar contendo metástase (aumento

40x); e (d) linfonodo axilar contendo metástase (aumento 100x)..... 25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição entre raças das cadelas submetidas à mastectomia no HVT/DVT, no período de 1º de junho a 30 de setembro de 2014	15
Tabela 2 – Distribuição das doenças prévias das cadelas submetidas à mastectomia no HVT/DVT, no período de 1º de junho a 30 de setembro de 2014	16
Tabela 3 – História gineco-obstétrica das cadelas submetidas à mastectomia no HVT/DVT, no período de 1º de junho a 30 de setembro de 2014	16
Tabela 4 – Risco anestésico das cadelas submetidas à mastectomia no HVT/DVT, no período de 1º de junho a 30 de setembro de 2014	17
Tabela 5 – Classificação do tamanho tumoral (T) das cadelas submetidas à mastectomia no HVT/DVT, no período de 1º de junho a 30 de setembro de 2014	18
Tabela 6 – Estádio clínico (TNM) das cadelas submetidas à mastectomia no HVT/DVT, no período de 1º de junho a 30 de setembro de 2014	18
Tabela 7 – Padrão de migração do corante azul patente injetado na glândula mamária abdominal cranial nas cadelas submetidas à mastectomia no HVT/DVT, no período de 1º de junho a 30 de setembro de 2014	29

RESUMO

VALADARES, Flávia Diniz, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, fevereiro de 2015. **Pesquisa do linfonodo sentinela em cadelas portadoras de tumor de mama.** Orientadora: Andréa Pacheco Batista Borges. Coorientadores: Fabrício Luciani Valente e Emily Correna Carlo.

O câncer de mama é a segunda neoplasia maligna mais incidente em mulheres e a primeira em cadelas, crescendo em importância no cenário mundial. A condição dos linfonodos é um importante fator prognóstico, sendo a sobrevida inferior a dois anos na grande maioria das cadelas com metástases linfonodais. Não há protocolos bem estabelecidos para o estadiamento e tratamento das metástases linfonodais em cadelas. O objetivo deste trabalho é elucidar a taxa de detecção do linfonodo sentinela, bem como sua capacidade em prever metástases linfonodais inguinais e axilares em cadelas portadoras de câncer de mama. Foram incluídas 26 cadelas portadoras de neoplasia de mama atendidas no Hospital Veterinário da UFV no período de 1º de junho a 30 de setembro de 2014. O protocolo de atendimento incluiu coleta de dados, exame físico, radiológico, hematológico e cirurgia, conforme protocolo vigente desse serviço. Após indução anestésica, procedeu-se a injeção do corante azul patente ao redor do tumor primário mamário. Aguardaram-se 10 minutos para a migração do corante e em seguida procedeu-se a mastectomia regional ou radical conforme protocolo do serviço. Todo o material foi encaminhado para análise histopatológica. De 50 tumores mamários, 14% eram lesões não neoplásicas, 14% eram benignas e 72% eram malignas. Foram detectados linfonodos sentinela inguinal em 73% dos casos e axilar em 50%. A incidência de metástase linfonodal foi de 22,6% somando-se as três metástases inguinais com as duas axilares. A pesquisa do linfonodo sentinela inguinal não muda a conduta cirúrgica, pois tal estação é retirada em monobloco nas mastectomias regional e radical. No entanto, a pesquisa do linfonodo axilar pode otimizar o estadiamento linfonodal das cadelas, sem acrescentar morbidade significativa ao procedimento.

ABSTRACT

VALADARES, Flávia Diniz, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, February, 2015. **Sentinel lymph node biopsy in dogs with breast tumor.** Adviser: Andréa Pacheco Batista Borges. Co-advisers: Fabrício Luciani Valente and Emily Correna Carlo.

Breast cancer is one of the most common cancers in both women and bitches. The lymphnode condition is one of the most important prognostic factors in both species. Overall survival is less than two years in 85% bitches having lymphnode metastasis. There are no protocols neither for staging nor for treatment of such metastasis in Veterinary Medicine. The main goal of this search is to determinate the sentinel node detection using the blue dye technique, as well as its role in predicting metastasis for the whole lymphnode axillary and inguinal stations in bitches with mammary tumors. Twenty-six bitches with mammary tumors which were operated in UFV Veterinary Hospital were included in this study. The protocol included data collection, clinical examination, blood sampling and radiologic exams before surgery. Blue dye subcutaneous injection was performed just after anesthesia and ten minutes before skin incision. Mastectomy was performed according to the previously established hospital protocol. All tumors and lymphnodes were sent to Pathology Laboratory for histological examination. There were 50 mammary tumors, among them 14% were non neoplastic lesions, 14% were benign lesions and 72% were malignant (carcinomas). The inguinal sentinel lymphnode was detected in 73% of the bitches and the axillary sentinel lymphnode was detected in 50%. Twenty-three percent of all detected lymphnodes contained metastatic carcinoma which would not be found otherwise. The sentinel node biopsy did not change inguinal surgical procedure but definitely helped axillary staging since the axillary lymphnode station is not included in routine mastectomy. The procedure did not cause any additional morbidity. The blue dye injection caused no adverse effects. Thus, the sentinel node biopsy is recommended for routine mastectomies in Veterinary Medicine.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Epidemiologia do câncer de mama em mulheres

Nas últimas décadas, o câncer ganhou dimensão maior, convertendo-se em evidente problema de saúde pública mundial. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que, no ano 2030, podem-se esperar 27 milhões de casos incidentes de câncer, 17 milhões de mortes por câncer e 75 milhões de pessoas vivas, anualmente, com câncer. O maior efeito desse aumento vai incidir em países de baixa e média rendas, onde predominam os cânceres de estômago, fígado, cavidade oral e colo do útero (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER – INCA, 2014). Em países com grande volume de recursos financeiros, predominam os cânceres de pulmão, mama, próstata e cólon.

O câncer de mama é o segundo mais comum entre as mulheres, precedido apenas pelo câncer de pele não melanoma, respondendo por 22% dos casos novos a cada ano. Se diagnosticado e tratado oportunamente, o prognóstico é relativamente bom. No Brasil, as taxas de mortalidade por câncer de mama continuam elevadas, provavelmente porque a doença ainda é diagnosticada em estádios avançados. Na população mundial, a sobrevivência média após cinco anos é de 61%. O câncer de mama em mulheres é relativamente raro antes dos 35 anos, entretanto, acima desta faixa etária sua incidência cresce rápida e progressivamente. Estatísticas indicam aumento de sua incidência tanto nos países desenvolvidos quanto nos em desenvolvimento. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), nas décadas de 60 e 70 registrou-se um aumento de 10 vezes nas taxas de incidência ajustadas por idade nos Registros de Câncer de Base Populacional de diversos continentes. No Brasil, a estimativa de novos casos em 2014 foi de 57.120 (INCA, 2014).

1.2. Epidemiologia do câncer de mama em cadelas

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais frequente em cadelas, no entanto faltam dados epidemiológicos confiáveis e não há previsão de incidência anual no Brasil (De NARDI et al., 2002). Grandes esforços têm sido

empregados na padronização dos métodos para diagnóstico, bem como para a compreensão da genética molecular e suas correlações com a biologia e o comportamento tumoral. Tais conhecimentos levarão à otimização dos recursos terapêuticos e melhoria da sobrevida. A presença de metástases linfonodais provoca queda importante na sobrevida, sendo inferior a dois anos em 85% dos casos. Desse modo, surge a necessidade de conhecimento sobre a rota de drenagem linfática do tumor mamário, de modo a orientar o tratamento e eventualmente possibilitar a cirurgia conservadora.

Existe importante correspondência de modelos tumorais caninos em relação aos humanos (em alguns casos foram utilizadas sondas de sequências conhecidas de DNA humano no estudo de genes caninos, com sucesso). A expressão da proteína HER2 codificada pelo oncogene c-erbB2 em cadelas é 20%, refletindo a mesma porcentagem das mulheres (RIVERA, 2011).

1.3. Estadiamento TNM em cadelas

O estadiamento do tumor de mama em cadelas, evidenciado no Quadro 1, é realizado segundo a classificação TNM conforme proposto pela OMS, que leva em consideração o tamanho do tumor (T) e fatores locais como aderência à pele (b) ou à musculatura subjacente (c), a presença ou ausência de linfonodos acometidos (N), e, por fim, a presença de metástases à distância (M) (CASSALI, 2011).

As combinações possíveis entre T, N e M, por sua vez originam o estadiamento clínico que varia de I a IV, conforme ilustrado no Quadro 2.

Ainda não existe consenso sobre a classificação histopatológica das lesões mamárias (sejam benignas ou malignas) e tal variação de critérios gera discrepância nos dados epidemiológicos e de sobrevida entre os estudos. Daí vem a enorme dificuldade em se desenvolverem protocolos de tratamento do câncer de mama em medicina veterinária. A aplicação precisa de tais critérios levará à padronização e reprodutibilidade dos dados, além do uso adequado dos recursos terapêuticos disponíveis: cirurgia, quimioterapia, hormonioterapia e radioterapia. Os protocolos de tratamento diferem, mas o princípio é tratar mais agressivamente a doença mais agressiva (do ponto de vista genético e molecular) (CASSALI, 2011).

Quadro 1– Classificação TNM dos tumores de mama em cadelas

Tumor (T)	T0 Sem evidência de tumor primário
	T1 Tumor < 3 cm a: não aderido b: aderido à pele c: aderido ao músculo
	T2 Tumor entre 3 e 5 cm a: não aderido b: aderido à pele c: aderido ao músculo
	T3 Tumor > 5 cm a: não aderido b: aderido à pele c: aderido ao músculo
	T4 Carcinoma inflamatório de qualquer tamanho
Linfonodos regionais (N)	N0 Sem metástase linfonodal inguinal ou axilar
	N1 Linfonodo ipsilateral envolvido a: não aderido b: aderido
	N2 Linfonodos bilaterais envolvidos a: não aderido b: aderido
Metástases (M)	M0 Sem metástase à distância
	M1 Metástases à distância, incluindo linfonodos distantes

Fonte: Cassali et al. (2011).

Quadro 2– Estadiamento clínico de tumores de mama em cadelas

	T	N	M
Estádio I	T1 a, b ou c	N0, N1a ou N2a	M0
Estádio II	T0	N1	M0
	T1 a, b ou c	N1	
	T2 a, b ou c	N 0 ou N1a	
Estádio III	Todo T3	Qualquer N	M0
	Qualquer T	Todo N b	
Estádio IV	Todo T	Todo N	M1

Fonte: Cassali et al. (2011).

1.4. Histórico da pesquisa do linfonodo sentinela em humanos

Henry François Le Dran foi o pioneiro na descrição da progressão linfática do câncer de mama da mulher em meados do século XVIII. De posse de tal conhecimento, já no final do século XIX, William Halsted desenvolveu a mastectomia que envolvia ressecção dos músculos peitoral maior e menor em monobloco com os linfonodos axilares e alguns cervicais, inaugurando a possibilidade de cura para a neoplasia de mama. Novos estudos sobre a anatomia das cadeias linfáticas surgiram com Sappey e Haagensen. Outras possibilidades de mastectomia envolvendo a preservação dos músculos peitorais maior e menor foram desenvolvidas respectivamente por Patey e Madden (MORA, 2013).

Somente no século XX, Veronesi et al.(1997) propuseram a ressecção mamária parcial, associada a quimioterapia e radioterapia.

Cabanas, em 1969, estudando o câncer de pênis, mostrou que havia uma progressão escalonada das neoplasias nas cadeias linfáticas e, com isso, descreveu o conceito de linfonodo sentinela como o primeiro linfonodo a receber a drenagem linfática de determinada região anatômica (onde se localiza o tumor de disseminação linfática) (MORA, 2013).

Em 1998, Veronesi et al. (1997) iniciaram em Milão o estudo clássico comparando a pesquisa do linfonodo sentinela axilar versus pesquisa do linfonodo sentinela seguida de dissecação axilar completa no câncer de mama. Em 2003, os resultados foram publicados: 516 pacientes foram estudadas e a taxa de falso-negativo foi de 8,8% (VERONESI, 2003).

A dissecação axilar pode deixar sequelas de incidência e repercussão variáveis, porém com acometimento da qualidade de vida: seroma, linfedema, restrição dos movimentos do ombro, alteração de elevação da escápula (com consequente limitação à abdução do ombro), alterações sensitivas no membro superior e até indução de novos tumores malignos – angiossarcomas – tanto em mulheres como em cadelas (PINHEIRO, 2003; MELO, 2006).

Na última década, a pesquisa do linfonodo sentinela tornou-se o padrão de tratamento cirúrgico axilar nas mulheres portadoras de câncer de mama medindo até cinco centímetros (QUADROS, 2007; BOUGHEY, 2013).

A abordagem cirúrgica axilar tem valor prognóstico e terapêutico. Prognóstico por ter correlação com agressividade tumoral e potencial de metástases à distância, constituindo critério valioso para indicação de quimioterapia em caráter adjuvante no tratamento do câncer de mama. Ademais, apresenta valor terapêutico, pois a ressecção de metástases axilares reduz a probabilidade de recorrência regional e à distância (MELO, 2006).

Desde 2010, tem havido discussão efervescente sobre a não realização da dissecação axilar em mulheres portadoras de linfonodo sentinela positivo (BOUGHEY, 2013).

1.5. Métodos para detecção do linfonodo sentinela

Vários métodos foram descritos para a detecção do linfonodo sentinela em humanos e agora em cadelas, como a linfocintigrafia, o uso de corantes vitais ou a combinação dos dois (VERONESI, 1997; PINHEIRO, 2003; MELO, 2006; EL KHATIB, 2011).

A linfocintigrafia consiste no emprego de Tecnécio Tc99m em solução de fitato ou de dextrano injetados via subcutânea duas a quatro horas antes do procedimento cirúrgico. A leitura da radiação é feita por um aparelho detector de radiação gama denominado “gama-probe”, que traduz a intensidade da radiação em emissão sonora, permitindo a detecção do linfonodo que absorveu a maior parte da solução radioativa. As vantagens são indicação do número e localização do linfonodo sentinela, mesmo em locais não previstos pelo cirurgião, permitindo incisões mais econômicas. A desvantagem se relaciona ao maior custo e à necessidade de serviço de medicina nuclear integrado ao hospital (PINHEIRO, 2003; MELO, 2006; EL KHATIB, 2011).

O corante vital mais usado no Brasil e na Europa é o azul patente V sódico a 2,5%, enquanto nos Estados Unidos é o azul de isossulfan. Ambos são injetados de 5 a 10 minutos antes do procedimento cirúrgico e o tempo é fator importante, uma vez que podem ser corados outros linfonodos ou o corante pode passar por todos eles e não possibilitar a detecção. As vantagens são a alta taxa de detecção (94%), simplicidade de execução e baixo custo (preço médio da ampola hoje no Brasil é R\$ 18,00). A desvantagem se relaciona à possibilidade de reações alérgicas, como urticária, laringoespasma

e choque anafilático, que são muito raras em mulheres e não foram descritas em cadelas (PINHEIRO, 2003; MELO, 2006; EL KHATIB, 2011).

O azul patente é um corante da família do trifenilmetano e quimicamente corresponde ao sal sódico do bis(dietilamino-4-fenil)(hidroxi-5-dissulfo-2,4-fenil) metanol anidrido. O azul patente é uma solução aquosa de azul patente, estéril e tamponada à concentração de 2,5 %, através de fosfato monossódico. Essa solução é tornada isotônica pela adição de cloreto de sódio. A injeção subcutânea, conforme demonstrado em estudos, demarca, através de coloração característica, em poucos minutos, veias e vasos linfáticos. A injeção intravenosa difunde uma coloração azulada em todos tecidos e mucosas. Essa coloração desaparece de 24 a 48 horas após a aplicação. A injeção intra-arterial colore seletivamente os tecidos e as mucosas do território correspondentes à artéria e permite delimitar a topografia da vascularização. Qualquer que seja a via de administração, a solução a 2,5 % de azul patente é eliminada de 24 a 48 horas pela bile, principalmente, e através da urina, que se colore fortemente (MELO, 2006).

Vários corantes podem ser utilizados na detecção do linfonodo sentinela, inclusive o azul de metileno. Melo et al. (2006) testaram o corante azul de metileno no lugar do azul patente em mulheres, devido ao menor preço e maior facilidade de obtenção do primeiro, e obtiveram taxa de detecção acima de 95%. El Khatib et al. (2011) realizaram experimento com 10 cadelas que possuíam diagnóstico de neoplasia mamária injetando pela via intradérmica peritumoral o corante azul de metileno a 2%, e obtiveram 100% de detecção do linfonodo sentinela. A taxa de metástase foi de 40% para linfonodos inguinais e 0% para os axilares.

Pinheiro et al.(2003), pioneiros no Brasil, realizaram experimento com 17 cadelas sem neoplasia mamária. A metodologia consistia na injeção de 0,8 ml de Tecnécio Tc99m diluído em solução de fitato em quatro pontos da região areolar das mamas anteriores e posteriores, duas horas antes da cirurgia e injeção de 0,5 ml de azul patente a 2,5% na região subpapilar em ponto único 15 minutos antes da cirurgia. Houve detecção em 90,9% pelo azul patente e em 97,9% pelo Tecnécio Tc99m.

Beserra et al. (2011) realizaram experimento semelhante ao fazerem a pesquisa do linfonodo sentinela pela técnica do azul patente combinada com a

injeção do Tecnécio Tc99m em 10 cadelas sem neoplasia mamária e identificaram o linfonodo sentinela em 94,5% delas.

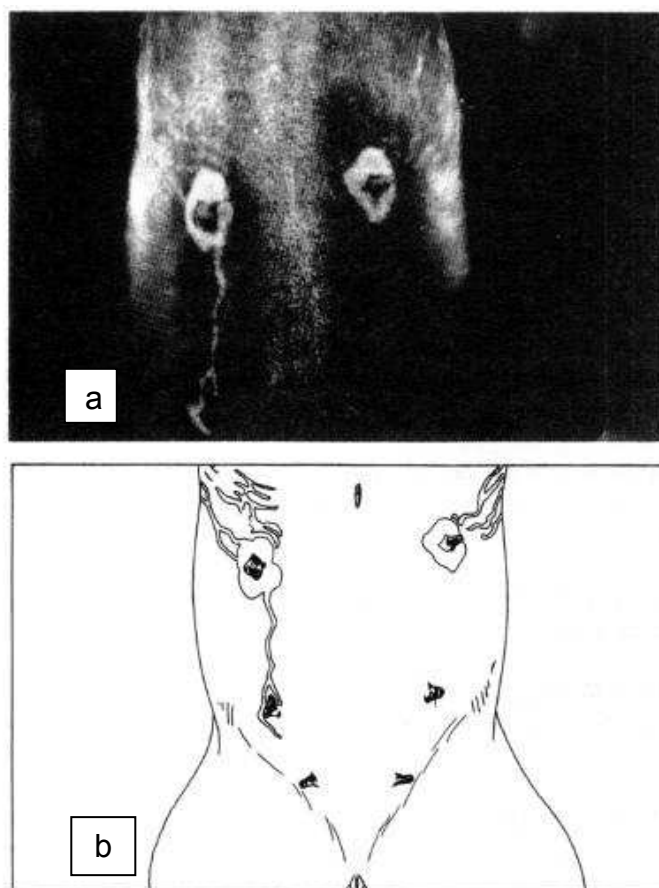
O método combinado (linfocintigrafia com Tecnécio Tc99m e corante azul patente) produziu acurácia de 98% na revisão realizada por Agelim et al. (2012).

Diante da evolução dos protocolos de diagnóstico, estadiamento e tratamento em mulheres, torna-se necessária evolução semelhante no câncer de mama em cadelas.

1.6. Drenagem linfática da mama canina e suas implicações no tratamento do câncer de mama

As glândulas mamárias torácicas cranial (M1) e caudal (M2) drenam para os linfonodos axilares. As glândulas mamárias abdominal caudal (M4) e inguinal (M5) drenam para os linfonodos inguinais. A glândula mamária abdominal cranial (M3) pode apresentar variação: drenar para um ou dois dos sistemas linfáticos citados. A Figura 1 (a e b) corresponde, respectivamente, à fotografia e ao desenho esquemático mostrando a drenagem linfática dupla (axilar e inguinal) da mama abdominal cranial direita e a drenagem da mama abdominal cranial esquerda exclusivamente para a cadeia linfática axilar. No momento não são conhecidos fatores preditores de tal drenagem, havendo ampla variação individual. Não foi descrita comunicação na linha média entre os lados direito e esquerdo (FOSSUM, 2008; EL KHATIB, 2011).

Os três pares de mamas craniais (torácica cranial, torácica caudal e abdominal cranial) drenam preferencialmente para os linfonodos axilares, que se situam na face medial da porção distal do músculo redondo maior, anteriormente à artéria e veia toracodorsal. Geralmente o linfonodo axilar é único e varia de 0,5 a 5 cm. Os três pares de mama caudais (abdominal cranial, abdominal caudal e inguinal) drenam preferencialmente para os linfonodos inguinais, que estão situados 3 cm cranialmente ao osso púbico na face dorsolateral das glândulas mamárias. Geralmente há dois linfonodos inguinais presentes (podendo chegar a quatro), variando de 0,5 a 2 cm (FOSSUM, 2008; EL KHATIB, 2011).



Fonte: Patsikas et al. (2006).

Figura 1– Drenagem linfática da mama abdominal cranial de cadela: (a) linfocintigrafia demonstrando a migração do contraste para as cadeias linfáticas axilar e inguinal à direita e exclusivamente axilar à esquerda; e (b) esquema correspondente à migração do contraste para as cadeias linfáticas axilar e inguinal à direita e exclusivamente axilar à esquerda.

Em medicina veterinária, o tratamento padrão para as neoplasias mamárias consiste nas diversas técnicas de mastectomia. A retirada da cadeia linfática inguinal é realizada devido a grande proximidade com a glândula mamária inguinal. A cadeia linfática axilar, ainda que seja uma possibilidade considerável de disseminação tumoral, não é abordada na rotina cirúrgica. A quimioterapia pode ser indicada em alguns casos, mas ainda é pouco disponível na maioria dos serviços. A radioterapia é ainda mais rara. Lamentavelmente faltam protocolos testados em grande número de animais (FOSSUM, 2008; EL KHATIB, 2011).

O conhecimento da drenagem tumoral no peroperatório propicia oportunidade de estadiamento mais acurado, bem como de estudo mais aprofundado dos fatores prognósticos e preditivos. A pesquisa de linfonodo sentinela tem o intuito de proporcionar o conhecimento acurado da drenagem linfática tumoral e oferecer opção segura para o tratamento conservador das regiões axilar e inguinal, através de ressecções mais econômicas, ocasionando menor morbidade pós-operatória (ANGELIM,2012).

O papel de pesquisa peroperatória do linfonodo sentinela axilar e inguinal em cadelas portadoras de câncer de mama pela técnica do azul patente ainda não foi elucidado.

Os objetivos do presente estudo foram descrever as características epidemiológicas das cadelas portadoras de tumores de mama, quantificar a incidência de lesões não neoplásicas, neoplásicas benignas e malignas de mama canina e pesquisar a taxa de detecção do linfonodo sentinela axilar e inguinal pela técnica de injeção de azul patente em cadelas portadoras de câncer de mama.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1. Animais e critérios de inclusão

Todas as cadelas com diagnóstico de neoplasia mamária atendidas no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Viçosa no período de 1º de junho a 30 de setembro de 2014, cujos proprietários consentiram livremente em participar do estudo (Anexo A), foram incluídas no experimento, resultando em 26 animais.

Foram seguidas rigorosamente as Normas de Conduta para o Uso de Animais no Ensino, Pesquisa e Extensão do DVT/UFV, sendo a Médica Veterinária responsável a professora Andréa Pacheco Batista Borges (CRMV2772). O projeto foi aprovado no Comitê de Ética no Uso de Animais da UFV sob o protocolo 41/2014.

2.2. Coleta de dados

Informações sobre o animal como raça, idade, peso, uso de anticoncepcionais, número deaios, pseudogestações, partos, abortamentos, castração, alterações respiratórias, exame dos linfonodos, caracterização dos nódulos mamários foram coletadas da ficha de atendimento padrão e da ficha de avaliação oncológica de tumor de mama (Anexo B).

2.3. Fluxo de atendimento no Hospital Veterinário da UFV

Ao se detectarem lesões mamárias suspeitas durante atendimento da rotina do hospital, procedeu-se ao exame físico, que incluiu exame mamário, axilar e inguinal, seguido do preenchimento da ficha de avaliação oncológica de tumor de mama.

Foram solicitados os seguintes exames complementares: radiografia de tórax em incidências látero-lateral e ventro-dorsal para avaliação de comorbidades e para estadiamento da neoplasia mamária, juntamente com hemograma completo e eletrocardiograma para avaliação pré-operatória.

Foi agendada a cirurgia após obter assinatura do proprietário no termo de consentimento para o experimento. Não foi realizada biópsia prévia à cirurgia, pois as lesões eram clinicamente suspeitas de neoplasias e a mastectomia havia sido indicada como tratamento. A pesquisa do linfonodo sentinela foi realizada em todos os casos.

2.4. Ato operatório

Na data do procedimento, o proprietário assinou o consentimento para o ato anestésico, conforme protocolo previamente estabelecido na rotina hospitalar.

O procedimento de preparo pré-operatório seguiu a rotina no serviço, constando de tricotomia e canulação venosa na sala pré-cirúrgica.

Na sala cirúrgica, foi realizada monitorização eletrocardiográfica, pressão arterial não-invasiva, saturação de oxigênio, temperatura esofágica e capnografia. O protocolo anestésico seguiu inalterado: administração pré-anestésica de midazolam 0,2 mg/kg, indução anestésica com propofol 6 mg/kg, intubação orotraqueal, bloqueio epidural com bupivacaína 0,2 mg/kg associada a metadona 0,3 mg/kg, e manutenção anestésica com isoflurano via inalatória. Em caso de reação alérgica ao contraste azul patente, foi padronizada dexametasona na dose de 1 mg/kg.

Os animais foram posicionados em decúbito dorsal horizontal e submetidos à limpeza com éter, seguido de antissepsia com solução alcoólica de polivinilpirrolidona iodo (PVPI) na pele previamente tricotomizada. Logo após a colocação dos campos estéreis, foi injetada solução de azul patente a 2,5%, por via intradérmica. As doses utilizadas foram de 0,5 mL para animais até 8 kg, 1 mL para animais de 8 a 15 kg e 2 mL para animais acima de 15 kg. A solução de azul patente foi injetada nas regiões peritumorais superior e inferior, correspondentes às posições de relógio de 12h e 6h, conforme ilustrado na Figura 2. Em caso de tumores múltiplos, a injeção foi realizada ao redor da maior lesão. Aguardaram-se 10 minutos para a migração do contraste pela via linfática. A Figura 2 (a, b, c e d) ilustra a pesquisa do linfonodo sentinela em tumor de mama inguinal direita de cadela. A migração cutânea do corante azul patente após sua injeção peritumoral em tumor de mama inguinal direita

de cadela foi evidenciada na Figura 2a. A migração nos linfáticos subcutâneos é vista na Figura 2b. A coloração azul da rede linfática adjacente aos vasos epigástricos inferiores direitos é visibilizada na Figura 2c. O linfonodo sentinela inguinal direito encontra-se corado em azul na Figura 2d.

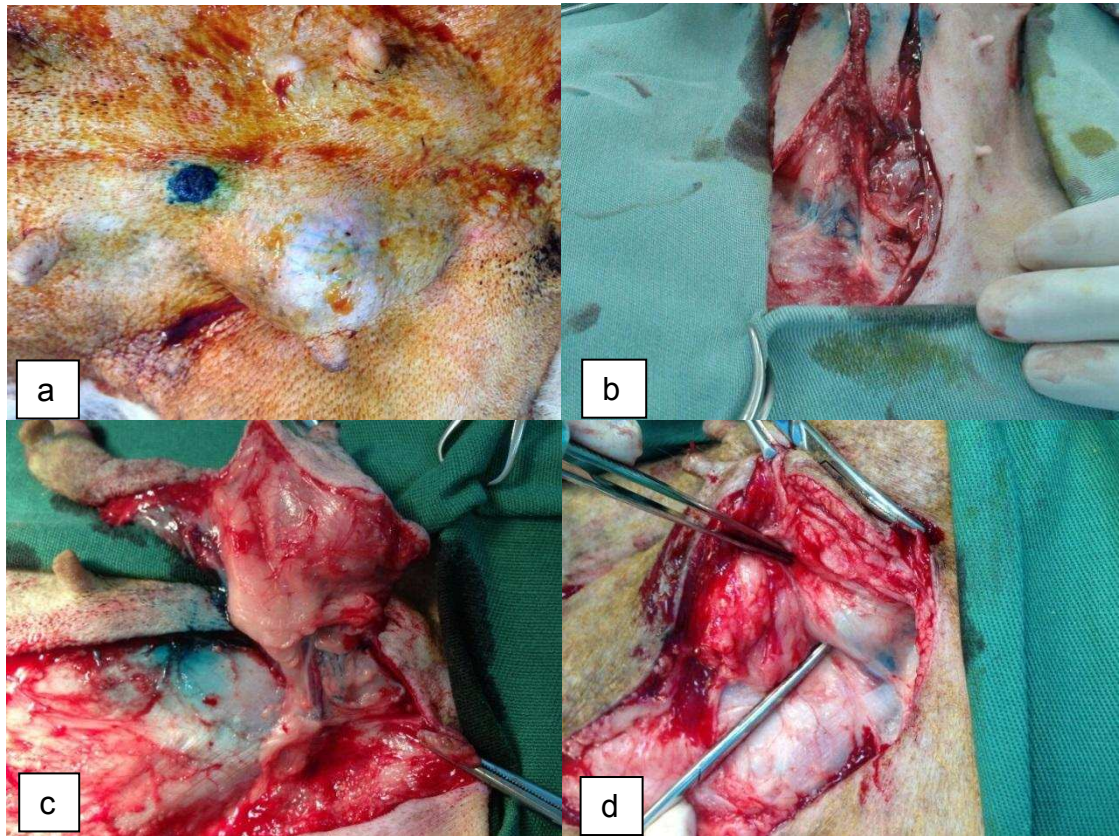


Figura 2– Fotografias de pesquisa de linfonodo sentinela inguinal direito em cadela pela técnica do azul patente: (a) migração do corante azul patente após sua injeção peritumoral em tumor de mama inguinal direita; (b) migração cutânea para cadeia linfonodal inguinal direita; (c) coloração azul da rede linfática inguinal direita adjacente aos vasos epigástricos inferiores; e (d) linfonodo sentinela inguinal direito corado em azul.

Procedeu-se à mastectomia, que, conforme julgamento do caso pelo cirurgião, foi radical ou regional, segundo técnicas descritas por Fossum et al. (2008). Foram abordadas as cadeias linfonodais inguinais e axilares ipsilaterais. Em caso de lesões contralaterais, a abordagem foi programada para outro tempo cirúrgico devido a dificuldades técnicas de fechamento da pele.

A cadeia linfonodal inguinal foi sempre abordada, independentemente da localização do tumor, em razão da facilidade técnica e baixa morbidade do procedimento. A cadeia linfonodal axilar foi abordada nos tumores localizados nas mamas torácica cranial (M1), torácica caudal (M2), abdominal cranial (M3) e abdominal caudal (M4), não sendo pesquisada nos tumores das mamas inguinais (M5), pela baixa positividade descrita em experimento semelhante realizado por El Khatib et al. (2011). Devido ao risco de linfedema após dissecação axilar, não foi indicada linfadenectomia dos linfonodos axilares não corados pelo azul patente (chamados linfonodos não-sentinela).

As Figuras 3a e 3b evidenciam, respectivamente, a coloração pelo azul patente de vaso linfático axilar e de linfonodo sentinela axilar em cadelas submetidas à mastectomia.

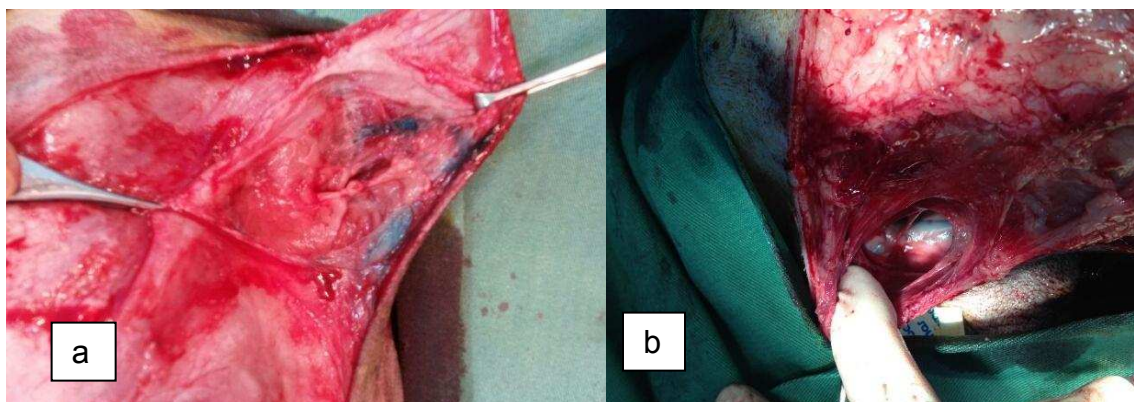


Figura 3– Pesquisado linfonodo sentinela axilar: (a) migração do corante azul patente em vaso linfático axilar, que se mostra dilatado; e (b) linfonodo sentinela axilar corado pelo azul patente.

As amostras foram dissecadas logo após terem sido retiradas do animal de modo a serem isolados o(s) tumor(es) de mama, o(s) linfonodos sentinela inguinal(is), o(s) linfonodo(s) não-sentinela inguinal(is) e o(s) linfonodo(s) sentinela(s) axilar(es). Foram considerados linfonodos SENTINELA detectados todos os que foram corados em azul. Os demais linfonodos (que não foram corados) foram nomeados NÃO-SENTINELA.

2.5. Análise histopatológica das amostras obtidas

Imediatamente após a retirada e dissecação das peças cirúrgicas, o material foi acondicionado separadamente em frasco plástico contendo solução de formol tamponado a 10% em volume igual a 10 vezes o volume da amostra.

Foram retiradas amostras de todas as lesões tumorais mamárias, do linfonodo sentinela inguinal, de eventuais linfonodos não-sentinela inguinais e do linfonodo sentinela axilar. Cada amostra foi identificada com número de registro hospitalar do animal, localização (mama torácica cranial, mama torácica caudal, mama abdominal cranial, mama abdominal caudal, mama inguinal) e lateralidade (direita ou esquerda) das lesões.

O material foi encaminhado ao Laboratório de Patologia do DVT-UFV, onde foi cortado, incluído em parafina, cortado com micrótomo, corado pela técnica de Hematoxilina-Eosina e analisado ao microscópio óptico. As análises microscópicas das lesões foram realizadas por único médico patologista (Dr. José do Carmo Lopes Moreira, CRM-MG 21014), priorizando-se a separação entre lesões malignas e benignas e, quando possível, caracterizando-se a linhagem celular.

2.6. Análise dos dados

Foi realizada análise descritiva com medidas de dispersão (média e desvio padrão), calculadas pelo programa Excel. Foram consideradas as seguintes variáveis: raça, idade, peso, escore corporal (Anexo C), alimentação, ambiente, antecedentes de tumor de mama, doenças prévias, uso de progestágenos,aios regulares, paridade, pseudocieses, castração prévia, acometimento linfonodal, risco anestésico ASA (Anexo D), número de glândulas mamárias acometidas, localização das glândulas mamárias acometidas, tamanho do tumor, detecção do linfonodo sentinela axilar, positividade (para presença de metástase) do linfonodo sentinela axilar, detecção do linfonodo sentinela inguinal, positividade do linfonodo sentinela inguinal, positividade dos linfonodos não-sentinela inguinais, presença de metástases viscerais e tipo de cirurgia realizada.

3. RESULTADOS

Foram incluídas na pesquisa 26 cadelas no período de 1º de junho a 30 de setembro de 2014, com idade média de $9,18 \pm 3,51$ anos e peso médio de $11,30 \pm 5,87$ kg. Considerando o padrão Purina (1 a 9), a média do escore corporal foi 7,2.

A distribuição das cadelas por raça é mostrada na Tabela 1.

Tabela 1— Distribuição entre raças das cadelas submetidas à mastectomia no HVT/DVT, no período de 1º de junho a 30 de setembro de 2014

Raça	Número de animais (%)
Pinscher	6 (28,6%)
Sem raça definida	5 (23,8%)
Poodle	3 (14,3%)
Cocker	1 (4,8%)
Daschund	1 (4,8%)
Fila brasileiro	1 (4,8%)
Labrador	1 (4,8%)
Pastor belga	1 (4,8%)
Rotweiler	1 (4,8%)
Teckel	1 (4,8%)

Com relação à alimentação, 61% das cadelas eram alimentadas exclusivamente com, enquanto 39% recebiam ração comercial e comida.

Nenhuma cadela tinha antecedente de tumor de mama relatado na ficha clínica.

O relato de doenças anteriores está demonstrado na Tabela 2.

Tabela 2– Distribuição das doenças prévias das cadelas submetidas à mastectomia no HVT/DVT, no período de 1º de junho a 30 de setembro de 2014

Doenças prévias	Número de animais (%)
Ausentes	5 (41,7%)
Doenças dermatológicas	4 (33,4%)
Fratura	1 (8,3%)
Diabetes	1 (8,3%)
Torção gástrica	1 (8,3%)

A história gineco-obstétrica está evidenciada na Tabela 3, onde se pode observar que 16% das cadelas fizeram uso de progestágenos, 75% apresentavamaios regulares, 12% haviam sido castradas (não tendo sido informada a idade no momento da castração), 29% apresentaram pseudocioses, 30% haviam parido. Salienta-se que houve grande lacuna de dados clínicos, devido à falta de informação fornecida pelos proprietários, aliada ao preenchimento incompleto das fichas clínicas.

Tabela 3 – História gineco-obstétrica das cadelas submetidas à mastectomia no HVT/DVT, no período de 1º de junho a 30 de setembro de 2014

Evento	Número de animais (%)
Uso de progestágenos	3 (16%)
Cio regular	9 (75%)
Castração	2 (12%)
Pseudocioses	5 (29%)
Paridade	6 (30%)

Foi realizada a avaliação pré-operatória do risco anestésico, onde ficou evidente a predominância de cadelas com doença sistêmica controlada (ASA

II), perfazendo 71,4% do total de animais. Na Tabela 4 é mostrada a estratificação do risco anestésico conforme a Sociedade Americana de Anestesiologia.

Tabela 4 – Risco anestésico das cadelas submetidas à mastectomia no HVT/DVT, no período de 1º de junho a 30 de setembro de 2014

Classificação	Número de animais (%)
ASA I	0
ASA II	15 (71,4%)
ASA III	5 (23,8%)
ASA IV	1 (4,8%)

Foram relatadas alterações laboratoriais pré-operatórias em 11 cadelas, 42% do total. Ainda com relação aos exames pré-operatórios, três cadelas apresentaram metástases pulmonares diagnosticadas pela radiografia de tórax e todas elas já apresentavam tosse e, ou, dispneia.

O estadiamento clínico pré-operatório pode ser demonstrado na Tabela 5. Todas as 11 cadelas que tinham tumores classificados como T1 (menores que 3 cm) apresentavam também lesões não aderidas à pele nem à musculatura (T1a). Das duas cadelas com tumores T2 (de 3 a 5 cm), uma apresentava lesão não aderida (T2a) e uma apresentava lesão aderida à pele (T2b). Das sete cadelas com tumores T3 (maiores que 5 cm), quatro apresentavam lesões não aderidas e três; lesões aderidas à pele. Uma única cadela apresentava tumor inflamatório (T4).

Com relação ao status linfonodal, apenas três cadelas apresentavam acometimento clinicamente detectável dos linfonodos inguinais superficiais e tais animais foram classificadas na categoria N1. Não foi realizado exame citológico pré-operatório dos linfonodos suspeitos porque todos os animais seriam submetidos à cirurgia definitiva.

O agrupamento dos critérios T (tumor), N (linfonodo) e M (metástases à distância), resultou na classificação clínica em estádios I, II, III e IV, conforme Tabela 6.

Tabela 5– Classificação do tamanho tumoral (T) das cadelas submetidas à mastectomia no HVT/DVT, no período de 1º de junho a 30 de setembro de 2014

Classificação do tamanho tumoral (T)	Número de animais (%)
T1	11 (52,4%)
T2	2 (9,5%)
T3	7 (33,3%)
T4	1 (4,8%)

Tabela 6– Estádio clínico (TNM) das cadelas submetidas à mastectomia no HVT/DVT, no período de 1º de junho a 30 de setembro de 2014

Estádio clínico	Número de animais (%)
I	10 (47,6%)
II	4 (19%)
III	4 (19%)
IV	3 (14,4%)

A mastectomia radical unilateral foi o tratamento escolhido em 48%, enquanto a mastectomia regional unilateral foi realizada em 52% dos casos. A castração foi realizada no mesmo tempo operatório em nove animais (35%).

Foram diagnosticados 50 tumores de mama em 26 cadelas, resultando numa média de 1,9 tumores por animal.

Das 26 cadelas analisadas, só quatro não tinham câncer. Vinte e duas cadelas tinham algum tumor maligno em alguma das mamas, perfazendo um total de 50 tumores. As lesões benignas corresponderam a 14% (7 lesões),

assim como as lesões não neoplásicas (também 7), enquanto as lesões malignas responderam por 72% (36 tumores).

Treze (50%) cadelas apresentavam apenas um tumor de mama, oito cadelas (30,8%) apresentavam dois tumores, quatro (15,4%) apresentavam três tumores e uma (3,8%) apresentava quatro tumores no momento da operação.

Das sete lesões não neoplásicas, havia dois casos de mastite e cinco de hiperplasia. As Figuras 4a, 4b e 4c evidenciam mastite, enquanto as Figuras 4d, 4e e 4f evidenciam hiperplasia.

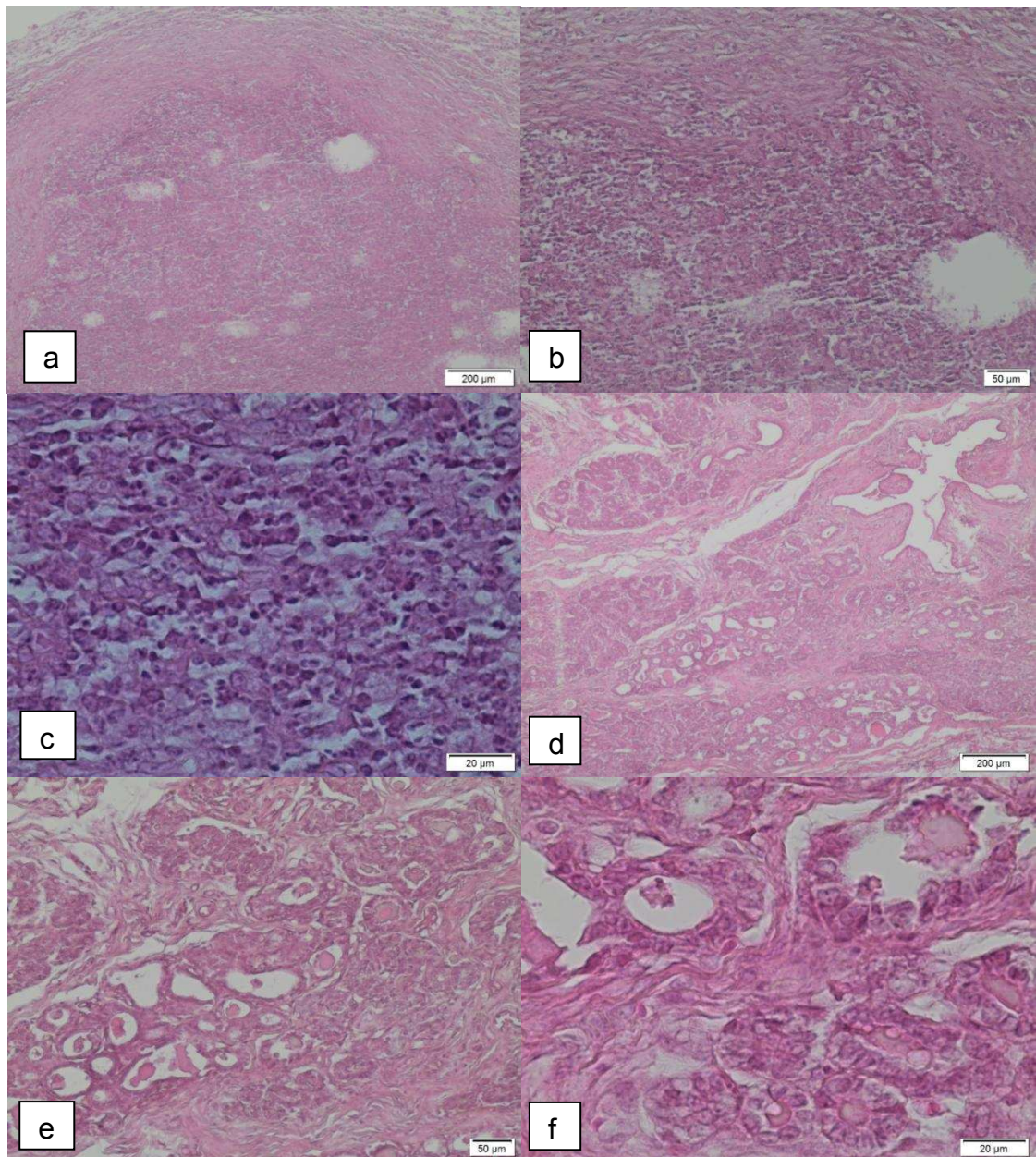


Figura 4— Lesões não neoplásicas de mama em cadelas submetidas à mastectomia, no período de 1º de junho a 30 de setembro de 2014: (a) mastite (aumento 40x); (b) mastite (aumento 100x); (c) mastite (aumento 400x); (d) hiperplasia (aumento 40x); (e) hiperplasia (aumento 100x); e (f) hiperplasia (aumento 400x).

Das sete lesões benignas, havia quatro tumores mistos benignos – evidenciados nas Figuras 5a, 5b, 5c e 5d, um lipoma – nas Figuras 6a e 6b, um adenoma – na Figura 7, e um mioepitelioma – nas Figuras 8a e 8b.

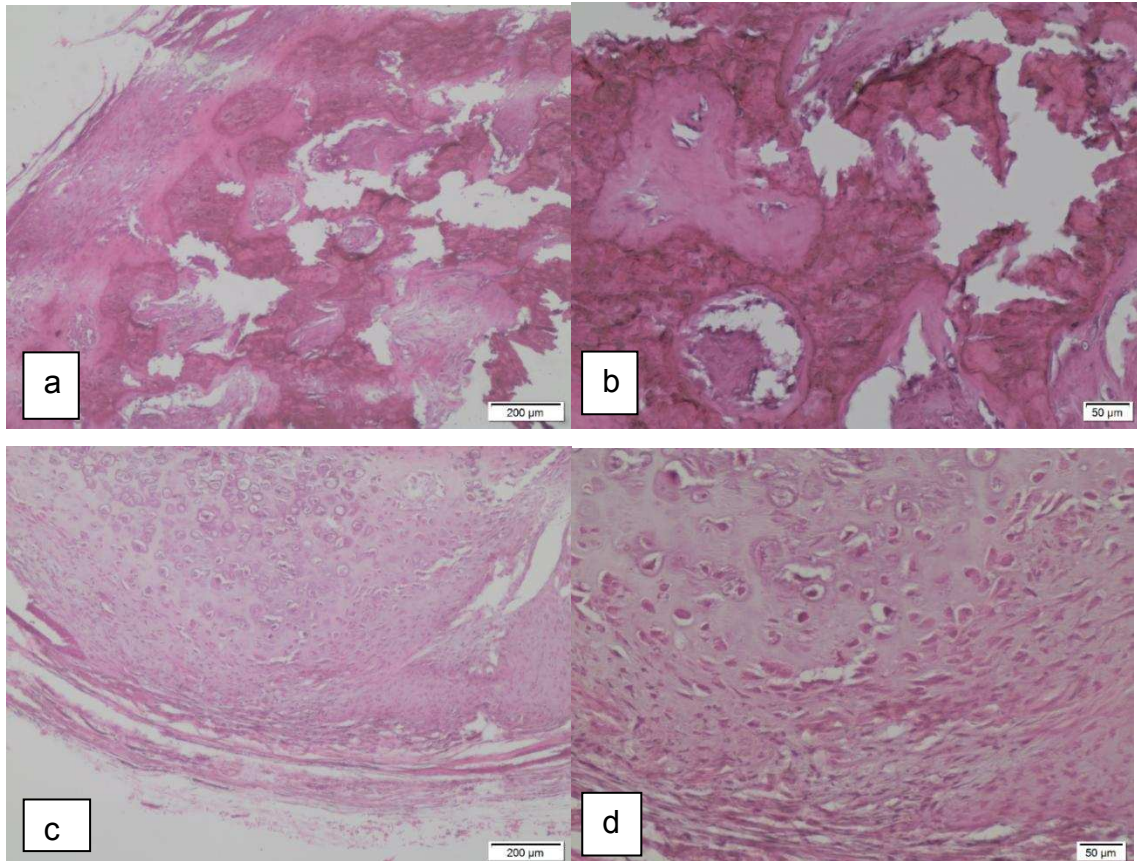


Figura 5— Tumor misto benigno: (a) matriz óssea (aumento 40x); (b) matriz óssea (aumento 100x); (c) matriz cartilaginosa (aumento 40x); e (d) matriz cartilaginosa (aumento 100x).

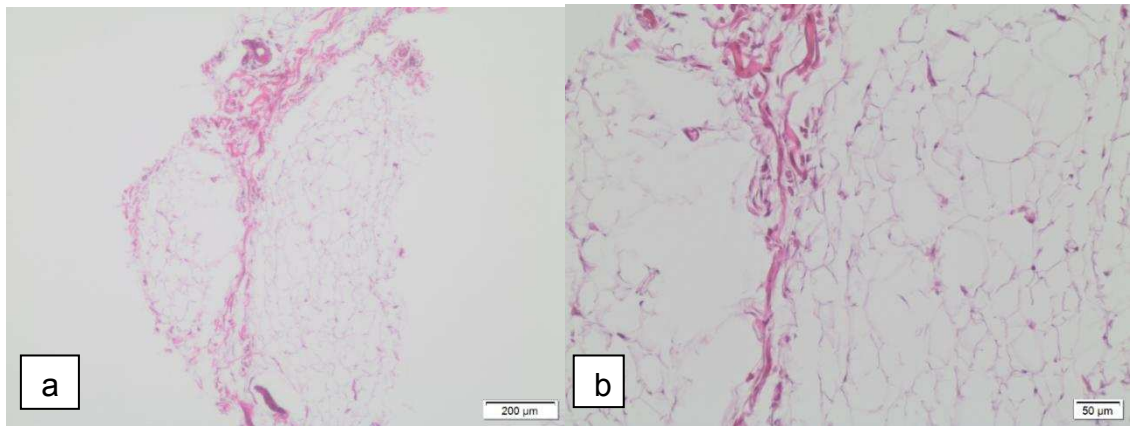


Figura 6– Lipoma: (a) lipoma (aumento 40x); e(b) lipoma (aumento 100x).

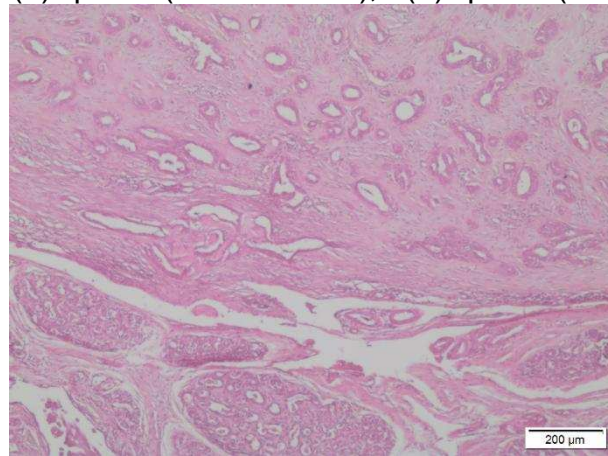


Figura 7– Adenoma mamário (aumento 40x).

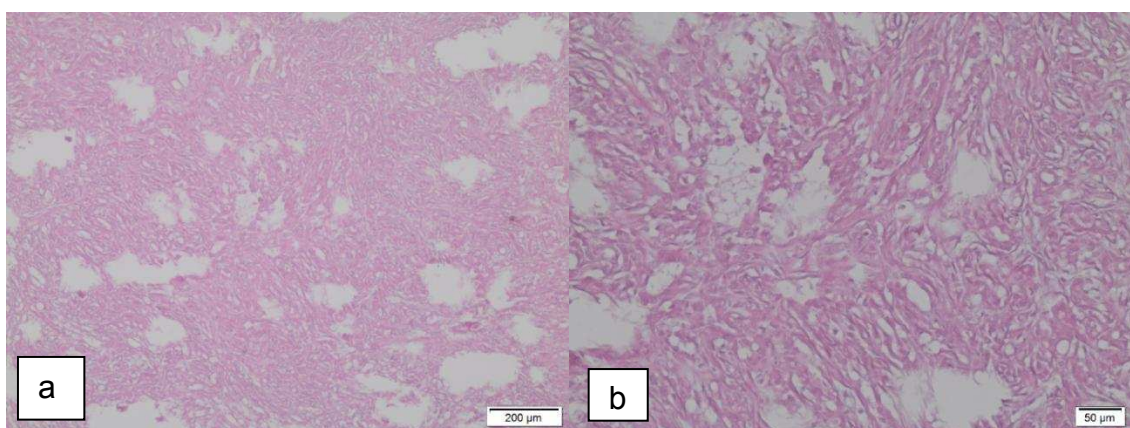


Figura 8– Mioepitelioma: (a) mioepitelioma (aumento 40x); e (b) mioepitelioma (aumento 100x).

As lesões malignas foram todas carcinomas, conforme a Figura 9, não tendo surgido nenhuma outra linhagem tumoral nesta amostra. As Figuras 9a e 9b evidenciam carcinoma em meio a componente misto (contendo matriz óssea). Nas Figuras 9b e 9c visibilizam-se formações papilares, sem matriz óssea ou cartilaginosa, constituindo carcinoma simples túbulo-papilífero.

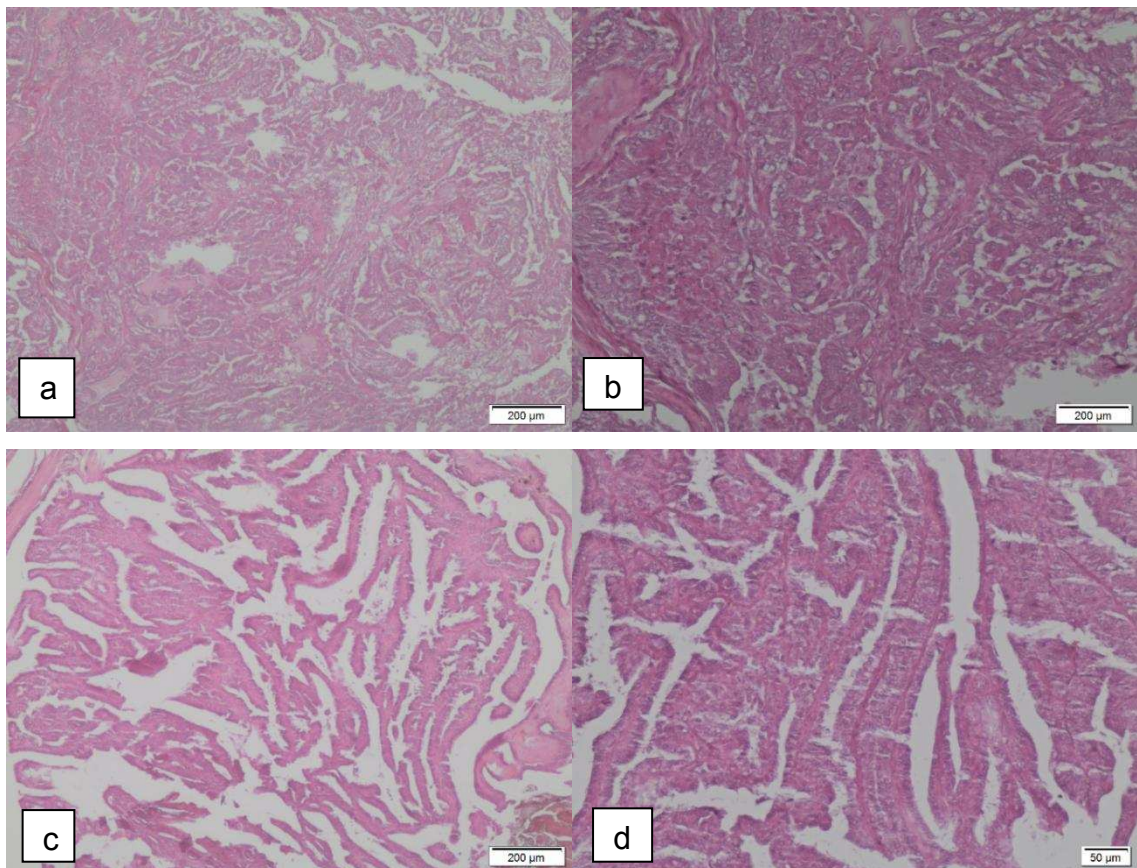


Figura 9— Carcinomas mamários de cadelas operadas no HVT/DVT, no período de 1º de junho a 30 de setembro de 2014: (a) carcinoma em tumor misto(aumento 40x); (b) carcinoma em tumor misto (aumento 100x); (c) carcinoma simples túbulo-papilífero (aumento 40x); e (d) carcinoma simples túbulo-papilífero (aumento 100x).

O linfonodo sentinela inguinal foi pesquisado em todas as 26 cadelas, tendo sido detectado (corado) em 19 casos (73%). Considerando-se quatro linfonodos inguinais metastáticos dos 19 corados, a incidência de metástase inguinal foi de 21%.

O Quadro 3 evidencia os casos em que foi realizada a pesquisa do linfonodo sentinela axilar, uma vez que foram selecionados os tumores nas glândulas torácica cranial, torácica caudal e abdominal caudal para se realizar tal procedimento, totalizando 14 casos. Como foram corados sete linfonodos axilares, a taxa de detecção para o linfonodo sentinela axilar foi de 50%. Considerando-se dois linfonodos metastáticos dos sete corados, a incidência de metástase axilar foi de 28,6%.

Quadro 3 – Resumo dos casos em que foi realizada a pesquisa do linfonodo sentinela axilar nas cadelas submetidas à mastectomia no HVT/DVT, no período de 1º de junho a 30 de setembro de 2014, nas quais foi realizada a pesquisa do linfonodo sentinela axilar

Animal	Glândulas acometidas	Linfonodos corados	Diagnóstico histopatológico	Metástase linfonodal
3	D2, D3, D5	Não	Carcinoma simples tubulopapilífero	
4	E3, E4, E5	Inguinal axilar	Carcinoma complexo	Axilar +
5	E4, D2, D3	Não	Carcinoma em tumor misto	
6	D3, D4	Inguinal axilar	Carcinoma em tumor misto	Inguinal + axilar -
8	E3, E5	Inguinal	Carcinoma complexo	Inguinal +
10	E3	Inguinal	Carcinoma em tumor misto	-
15	E1, E3, E4, E5, D5	Inguinal	Carcinoma simples tubulopapilífero	-
16	D3	Inguinal axilar	Carcinoma complexo	-
17	D2, D3, D4	Não	Carcinoma simples tubulopapilífero	
20	E2, E3, E5	Não	Carcinoma em tumor misto	
22	E2, D1, D5	Inguinal axilar	Carcinoma em tumor misto	-
23	E1, E3	Axilar	Carcinoma em tumor misto	-
24	E3, E4	Inguinal axilar	Carcinoma em tumor misto	Axilar +
25	D2	Axilar	Mastite	-

E1: Glândula mamária torácica cranial esquerda; E2: glândula mamária torácica caudal esquerda; E3: glândula mamária abdominal cranial esquerda; E4 glândula mamária abdominal caudal esquerda; E5: glândula mamária inguinal esquerda; D1: Glândula mamária torácica cranial direita; D2: glândula mamária torácica caudal direita; D3: glândula mamária abdominal cranial direita; D4 glândula mamária abdominal caudal direita; D5: glândula mamária inguinal direita.

As Figuras 10a e 10b evidenciam um linfonodo inguinal sentinela sem lesões neoplásicas. Nas Figuras 10c e 10d, nota-se a presença de metástase de carcinoma de mama em linfonodo inguinal sentinela.

As Figuras 11a e 11b evidenciam um linfonodo axilar sentinela sem lesões neoplásicas. Nas Figuras 11c e 11d, nota-se a presença de metástase de carcinoma de mama em linfonodo axilar sentinela.

A positividade para metástase axilar, presente em duas cadelas, não coincidiu com a presença de metástases pulmonares, presente em três cadelas diferentes das anteriores.

O Quadro 4 permite uma visão global do experimento ao resumir os principais achados: glândulas mamárias acometidas em cada animal, linfonodos corados pelo azul patente, diagnóstico histopatológico e metástase linfonodal.

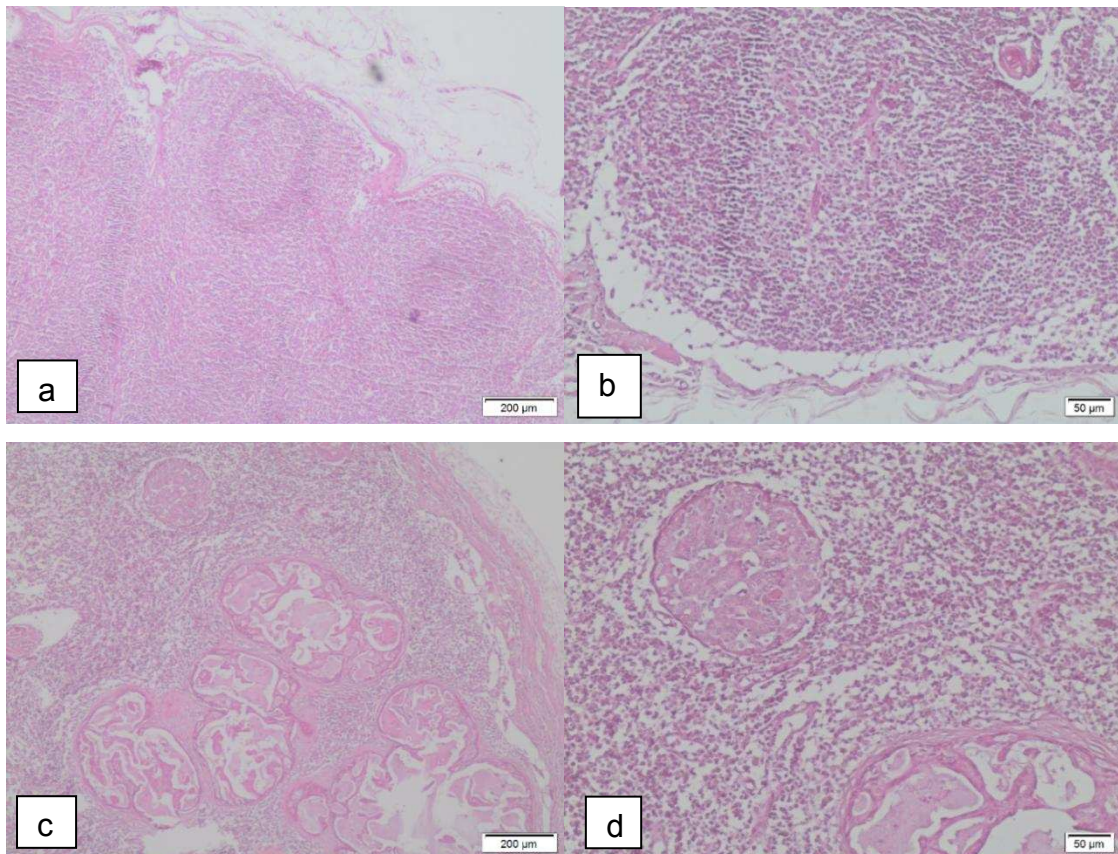


Figura 10 – Linfonodo inguinal sentinela em cadela submetida à mastectomia: (a) linfonodo inguinal sem neoplasia (aumento 40x); (b) linfonodo inguinal sem neoplasia (aumento 100x); (c) linfonodo inguinal contendo metástase (aumento 40x); e (d) linfonodo inguinal contendo metástase (aumento 100x).

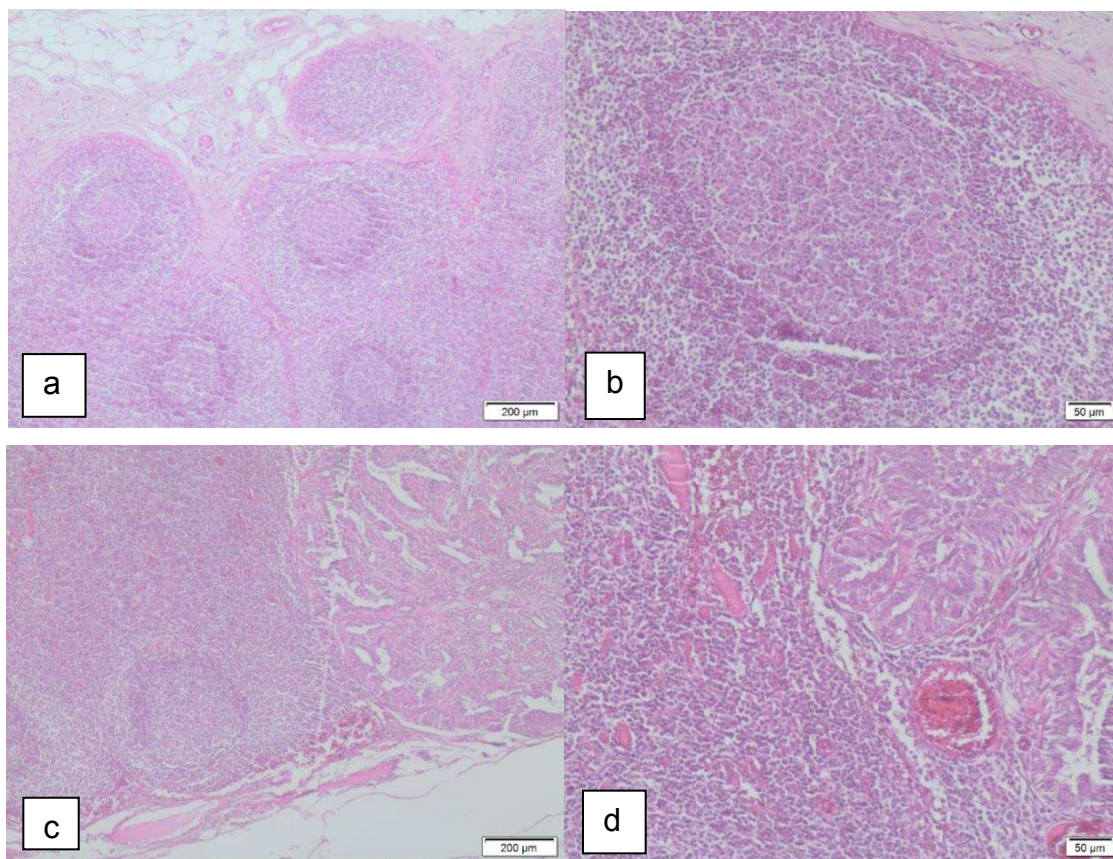


Figura 11 – Linfonodo axilar sentinela em cadela submetida à mastectomia: (a) linfonodo axilar sem neoplasia (aumento 40x); (b) linfonodo axilar sem neoplasia (aumento 100x); (c) linfonodo axilar contendo metástase (aumento 40x); e (d) linfonodo axilar contendo metástase (aumento 100x).

Quadro 4– Resumo dos principais resultados oncológicos das cadelas submetidas à mastectomia no HVT/DVT, no período de 1º de junho a 30 de setembro de 2014

Animal	Glândulas acometidas	Linfonodos corados	Diagnóstico histopatológico	Metástase linfonodal
1	D4	Inguinal	Adenocarcinoma	-
2	D5	Inguinal	Tumor misto benigno	-
3	D2, D3, D5	Não	Carcinoma simples tubulopapilífero	
4	E3, E4, E5	Inguinal axilar	Carcinoma complexo	Axilar +
5	E4, D2, D3	Não	Carcinoma em tumor misto	
6	D3, D4	Inguinal axilar	Carcinoma em tumor misto	Inguinal +Axilar -
7	E5	Inguinal	Adenocarcinoma	-
8	E3, E5	Inguinal	Carcinoma complexo	Inguinal +
9	E4, E5	Inguinal	Carcinoma simples tubulopapilífero	-
10	E3	Inguinal	Carcinoma em tumor misto	-
11	E4, E5	Não	Carcinoma em tumor misto	
12	E5, D5	Inguinal	Tumor misto benigno	-
13	E5	Inguinal	Hiperplasia	-
14	E5	Inguinal	Carcinoma em tumor misto	-
15	E1, E3, E4, E5, D5	Inguinal	Carcinoma simples tubulopapilífero	-
16	D3	Inguinal axilar	Carcinoma complexo	-
17	D2, D3, D4	Não	Carcinoma simples tubulopapilífero	
18	D5	Inguinal	Carcinoma simples tubulopapilífero	-
19	E5, D1	Inguinal	Carcinoma em tumor misto	-
20	E2, E3, E5	Não	Carcinoma em tumor misto	
21	D5	Inguinal	Carcinoma em tumor misto	Inguinal +
22	E2, D1, D5	Inguinal axilar	Carcinoma em tumor misto	-
23	E1, E3	Axilar	Carcinoma em tumor misto	-
24	E3, E4	Inguinal axilar	Carcinoma em tumor misto	Axilar +
25	D2	Axilar	Mastite	-
26	E5	Inguinal	Carcinoma complexo	Inguinal +

E1: Glândula mamária torácica cranial esquerda; E2: glândula mamária torácica caudal esquerda; E3: glândula mamária abdominal cranial esquerda; E4 glândula mamária abdominal caudal esquerda; E5: glândula mamária inguinal esquerda; D1: Glândula mamária torácica cranial direita; D2: glândula mamária torácica caudal direita; D3: glândula mamária abdominal cranial direita; D4 glândula mamária abdominal caudal direita; D5: glândula mamária inguinal direita.

O Quadro 5 exhibe as glândulas acometidas, os linfonodos clinicamente detectados, os linfonodos corados pelo azul patente, os linfonodos positivos para metástases e o estágio patológico final de cada cadela. Em um caso houve coincidência entre a positividade clínica e patológica. Em três casos houve detecção clínica, mas os linfonodos não continham metástases. Em cinco casos, os linfonodos não eram detectáveis ao exame clínico e continham metástases ao exame histopatológico.

Quadro 5– Estádio clínico e estágio patológico das cadelas submetidas à mastectomia no HVT/DVT, no período de 1º de junho a 30 de setembro de 2014

Ordem	Animal	Glândulas acometidas	Tumor (T)	Estádio N clínico	Linfonodos corados	Estádio N patológico	Estádio M	Estádio finalTNM
1	294/14	D5	T1a	N0	Inguinal	N0	M0	I
2	339/14	D5	T1a	N0	Inguinal	N0	M0	I
3	322/14	D2, D3, D5	T1a	N0	-	N0	M0	I
4	312/14	E3, E4	T1a	N1 (axilar)	Axilar, inguinal	N1 (axilar)	M0	I
5	345/14	D2, D3, D5	T3a	N0	-	N0	M1 (pulmão)	IV
6	1344/01	D2, D3	T3b	N0	Axilar, inguinal	N1 (inguinal)	M0	III
7	144/14	E5	T1a	N1(inguinal)	Inguinal	N0	M0	I
8	615/10	E3, E5		N0	Inguinal	N1 (inguinal)		?
9	1319/10	E1, E4, E5	T2b	N0	Inguinal	N0	M0	II
10	571/14	E3	T3	N1 (inguinal)	Inguinal	N0	M0	III
11	1549/08	E4, E5	T1a	N0	Inguinal	N0	M0	I
12	393/14	D5	T3b	N0	Inguinal	N0	M0	III
13	1520/13	E5	T1b	N0	Inguinal	N0	M0	I
14	532/14	E5	T1a	N0	Inguinal	N0	M0	I
15	567/14	E1, E3, E4, E5, D5		N0	Inguinal D e E	N0	M0	?
16	706/14	D3	T3a	N0	Axilar, inguinal	N0	M1 (pulmão)	IV
17	318/14	D2, D4	T1a	N1 (inguinal)	-	N0	M0	I
18	596/14	D5	T3a	N0	Inguinal	N0	M0	III
19	932/10	E5		N0	Inguinal	N0	M0	?
20	359/07	E2, E3, E5		N0	-	N0	M0	?
21	852/14	D5 (enorme)	T3b	N0	Inguinal D e E	N1 (inguinal)	M0	III
22	397/12	D1, D5		N0	Axilar, inguinal			?
23	129/11	E1, E3	T2a	N0	Axilar	N0	M0	II
24	568/14	E3, E4	T1a	N0	Axilar, inguinal	N1 (axilar)	M0	I
25	642/14	D2	T1a	N0	Axilar	N0	M0	I
26	869/14	E5	T4	N0	Inguinal D e E	N1 (inguinal)	M1 (pulmão)	IV

E1: Glândula mamária torácica cranial esquerda; E2: glândula mamária torácica caudal esquerda; E3: glândula mamária abdominal cranial esquerda; E4 glândula mamária abdominal caudal esquerda; E5: glândula mamária inguinal esquerda; D1: Glândula mamária torácica cranial direita; D2: glândula mamária torácica caudal direita; D3: glândula mamária abdominal cranial direita; D4 glândula mamária abdominal caudal direita; D5: glândula mamária inguinal direita. T1a: tumor < 3cm não aderido; T1b:tumor < 3cm aderido à pele; T2a: tumor 3-5cm não aderido; T2b: tumor 3-5cm aderido à pele; T3a: tumor > 5cm não aderido; T3b: tumor >5cm aderido à pele; T4: tumor inflamatório; N0: sem linfonodos acometidos; N1 linfonodos ipsilaterais acometidos; M0: sem metástases; M1: metástase visceral.

O padrão da migração do corante injetado na glândula mamária abdominal cranial (E3 ou D3) é evidenciado na Tabela 7. No tocante à drenagem da glândula mamária abdominal cranial, foi detectado linfonodo axilar em um caso, inguinal em três casos, inguinal + axilar em três casos e nenhum linfonodo em dois casos.

Tabela 7 – Padrão de migração do corante azul patente injetado na glândula mamária abdominal cranial nas cadelas submetidas à mastectomia no HVT/DVT, no período de 1º de junho a 30 de setembro de 2014

Padrão de migração do corante	Número de animais (%)
Nenhum linfonodo sentinela detectado	2 (22,2%)
Linfonodo sentinela axilar apenas	1 (11,1%)
Linfonodo sentinela inguinal apenas	3 (33,3%)
Linfonodos axilar + inguinal	3 (33,3%)

4. DISCUSSÃO

A idade média das cadelas de 9,18 anos situa-se entre 9 e 11 anos, que é a idade descrita pela maioria dos autores nacionais e internacionais (ITOH, 2005; OLIVEIRA FILHO, 2010; CAMPOS, 2011; PEDROSO, 2011; RIBAS, 2012).

O peso corporal médio de 11,3 kg, bem como o escore corporal (Purina) de 7,2 aproxima-se do estudo de Ribas et al. (2012), que encontraram maior incidência de neoplasia mamária nas cadelas obesas e também em cadelas que ingerem maior teor de gordura na dieta. O presente estudo, devido à grande perda de dados (metade dos animais não tiveram seu escore corporal registrado na ficha clínica), não permitiu tal correlação.

No Brasil, não se encontram estudos elucidativos sobre a predisposição racial na incidência de neoplasia mamária, uma vez que a população canina total não é conhecida, menos ainda a sua distribuição por raças em cada localidade. No Japão, Itoh et al. (2005), em estudo retrospectivo analisando 101 cadelas, encontraram 25% de malignidade em raças de pequeno porte e 58,5% em raças de grande porte. A menor incidência de lesões malignas em cadelas de pequeno porte pode ser explicada pelo contato mais próximo com os proprietários, o que proporcionaria diagnóstico e tratamento mais precoces de lesões benignas que ainda não se tornaram malignas. Não se sabe se há algum fator ambiental adicional que explique essa diferença. No presente estudo, a maior parte dos animais com neoplasias malignas era de pequeno porte (41%), no entanto a alta prevalência de cães sem raça definida (23%) e de dados incompletos (18%) dificulta associação confiável.

No presente estudo, 8% das cadelas haviam sido castradas, porém não foi informada a época em que foi feito o procedimento. A castração é fator de proteção dependendo da idade em que é realizada. Segundo Pedroso et al. (2011), quando realizada antes do primeiro ano, o risco de neoplasia mamária situa-se em torno de 0,5%. Quando realizada após o primeiro cio, o risco sobe para 8%. Quando após o segundo cio, 26% e quando após dois anos e meio, desaparece o efeito protetor.

A incidência de pseudociese foi de 19% neste estudo, sem associação com neoplasia maligna. Quanto à associação de neoplasias mamárias com pseudociese, os dados são conflitantes na literatura. Estudos nacionais como de Oliveira et al. (2003) envolveram número pequeno de animais (85 cadelas), o que dificultou a correlação com lesões neoplásicas benignas ou malignas.

O uso de contraceptivos a base de progestágenos foi relatado em 11,5% dos casos, sem associação com neoplasia. Já se sabe que o uso de altas doses de progestágenos é fator de risco para neoplasia maligna mamária, conforme descrito por Pedroso et al. (2011). No entanto, este estudo não foi desenhado para averiguar tal questão.

Houve grande perda de dados clínicos como, por exemplo, a informação sobre doenças prévias, que foi omitida em 54% dos casos. Algumas explicações possíveis para tal perda pode ser: preenchimento incompleto da ficha clínica, aliada à má qualidade da informação dada pelos proprietários. Algumas alterações clínicas podem passar despercebidas, como, por exemplo, a pseudociese. Já a ocorrência de cio e gestação dificilmente deixaria de ser notada. Além disso, pode ter havido negação de informação sobre uso de progestágenos. O presente estudo encontrou relato afirmativo em apenas 16% dos casos, semelhante aos dados de Campos et al. (2011).

O predomínio absoluto de cadelas classificadas com o risco anestésico na categoria ASA pode ser explicado pela idade avançada das mesmas, o que contribui para a presença de outras doenças, ainda que clinicamente compensadas.

No presente estudo, foram encontrados 50 tumores de mama em 26 cadelas, totalizando uma média de 1,9 lesões por cadela. Oliveira Filho et al. (2010) encontraram tumores em mais de uma mama em 60% das cadelas. Além disso, Oliveira et al. (2003) já haviam identificado mais de um tipo histológico em 25,9% dos 85 casos estudados. Ribas et al. (2012) encontraram neoplasias isoladas em 17% dos casos e múltiplas em 83%.

A mama inguinal foi a mais acometida, com 19 lesões (38%). A maior incidência de tumores mamários nas mamas inguinais se deve à maior quantidade de parênquima mamário, bem como à possível maior abundância de receptores hormonais nesse local, conforme descrito por Campos et al. (2011) e também por Pedroso et al. (2011).

No presente estudo, 72% das lesões mamárias foram malignas e 85% das 26 cadelas possuíam alguma lesão maligna em alguma das mamas. Os dados desse trabalho se assemelham aos de Oliveira et al. (2003) que, num estudo com 85 cadelas, encontraram 71,8% de lesões malignas.

No Brasil, cerca de 50% das neoplasias mamárias são malignas, variando entre 34 a 93% na literatura (ITOH, 2005; OLIVEIRA FILHO, 2010; CAMPOS, 2011; PEDROSO, 2011; RIBAS, 2012). Essa ampla variação pode ser explicada pela ausência de critérios histológicos uniformes para classificar as neoplasias mamárias, o que também prejudica a análise de sobrevida. No mundo ocidental, a sobrevida das cadelas com tumores malignos de mama é inferior a 50% em dois anos, enquanto no Japão é superior a 80%. Tal diferença pode ser explicada em parte pela menor incidência de câncer de mama em raças de pequeno porte, que são mais comuns no Japão, conforme descrito por Itoh et al. (2005). Estudos utilizando critérios uniformes de malignidade são necessários para maior confiabilidade dos dados epidemiológicos em todo o mundo.

A incidência de malignidade varia também conforme a origem das amostras, sendo mais comum nos estudos que utilizaram material arquivado em laboratórios de serviços de patologia, pois as lesões menores ou menos suspeitas por vezes não são remetidas aos laboratórios pelos médicos veterinários assistentes ou pelos proprietários (OLIVEIRA FILHO, 2010).

Outra explicação para a incidência de malignidade no Brasil ser superior é o diagnóstico mais tardio. Assim, o tempo prolongado possibilitaria a malignização de tumores benignos (p.ex. tumor misto benigno). Na prática clínica, é comum os proprietários relatarem lesões de muitos meses ou anos de evolução e que só buscaram atendimento após crescimento ou ulceração da lesão (OLIVEIRA FILHO, 2010; PEDROSO, 2011; RIBAS, 2012).

A maioria das neoplasias malignas é representada pelo tumor misto que se origina na porção epitelial de tumor misto benigno (CAMPOS, 2011; PEDROSO, 2011). Em outro estudo, o predomínio foi de carcinoma simples, tanto em biópsias como em necropsias (OLIVEIRA FILHO, 2010). No presente estudo, optou-se por não classificar as lesões malignas, uma vez que a pequena amostragem não permitiria conclusões confiáveis. Todos os 36 tumores malignos encontrados em 22 cadelas foram de linhagem epitelial.

A maioria das cadelas foi classificada na categoria T1 (52,3%), seguida pela T3 (33,3%), segundo os critérios do TNM. Apenas 4,8% tinham acometimento linfonodal clinicamente detectável na cadeia inguinal superficial (N1). Na distribuição dos estádios ficou evidente que 66,7% dos animais possuíam doença em estágio inicial (I e II) e 33,3% encontravam-se em estágio avançado (III e IV). Não foi feita análise de sobrevida, mas sabe-se que, mesmo nos estádios iniciais, a sobrevida é de poucos meses. O mesmo não ocorre na neoplasia mamária em mulheres, pois os estádios iniciais proporcionam sobrevida de mais de 90% em cinco anos.

A pesquisa do linfonodo sentinela é altamente eficaz em mulheres, sendo possível a utilização da técnica do azul patente, do tecnécio radioativo ou a combinação de ambos, com eficácia acima de 94% (QUADROS; GEBRIM, 2007). O principal determinante da taxa de detecção é a experiência do cirurgião, conforme descrito por Quadros e Gebrim (2007).

No presente estudo, a taxa de detecção do linfonodo inguinal foi de 73%. Convém lembrar que nos casos em que o tumor é muito extenso, pode haver um resultado falso negativo na pesquisa do linfonodo sentinela devido a bloqueio linfático por êmbolos tumorais.

A taxa de detecção do linfonodo sentinela axilar foi de 50%. Tal resultado pode ser atribuído à maior incidência de neoplasia mamária nas glândulas inferiores (em razão da maior quantidade de tecido mamário presente), associado à não comunicação entre as estações de drenagem das mamas superiores e inferiores (lembrando que a drenagem da mama abdominal cranial apresenta variação individual não presumível por critérios anatômicos). Além disso, cita-se a dificuldade técnica em se visualizar e dissecar o linfonodo axilar, por proximidade com a artéria e a veia toracodorsal e com o plexo braquial.

Outro aspecto relevante sobre a detecção do linfonodo sentinela (seja inguinal ou axilar) é a curva de aprendizagem. Em mulheres, a taxa de detecção supera 95% por qualquer das técnicas: azul patente isolado, tecnécio Tc99m isolado, ou azul patente combinado ao tecnécio Tc99m, desde que sejam realizados por cirurgiões com mais de 20 casos operados (QUADROS, 2007).

Durante a pesquisa do linfonodo sentinela pela técnica do azul patente, não houve nenhum caso de reação adversa à administração intradérmica do corante. As intercorrências observadas se deveram ao fato de o corante alterar em alguns casos a monitorização per e pós-operatória da saturação de oxigênio e foram transitórias, variando de alguns minutos a poucas horas de duração e sem implicações na evolução pós-operatória imediata. Em mulheres, as reações adversas ao corante azul patente são raras, atingindo 1% dos casos, caracterizadas predominantemente por reações urticariformes (QUADROS, 2007).

Foram encontradas metástases inguinais em três animais (13,6% das 22 cadelas que tinham carcinoma) e metástases axilares em dois animais (9% das 22 cadelas que tinham carcinoma), totalizando 22,6% dos casos. Na literatura, a incidência de metástases axilares varia de 25 a 50% das cadelas com tumores mamários malignos. Metástases para linfonodos foram observadas por Oliveira Filho et al. (2010) em necropsia de 29,5% das cadelas com tumor maligno, tendo sido um único linfonodo acometido em 33,3% dos casos e mais de um linfonodo acometido 66,7% dos casos. A condição dos linfonodos no exame clínico-patológico é um importante fator prognóstico, pois o tempo de sobrevida é inferior a dois anos para 85,7% dos cães com metástases para linfonodos (ANGELIM; COELHO, 2012).

A incidência de metástases viscerais pulmonares foi de 13,6% das cadelas portadoras de tumores malignos. Ribas et al. (2012) encontraram 8%, porém na literatura tal incidência varia entre 25 e 50%. Não houve associação entre metástase axilar e metástase visceral pulmonar neste experimento.

A não previsibilidade da drenagem da glândula abdominal cranial (que pode drenar para a axila, para a região inguinal ou para ambos) representa potencial contribuição da pesquisa do linfonodo sentinela nos casos em que se encontra acometida.

Importante ressaltar que, em cinco casos, os linfonodos não eram detectáveis ao exame clínico e continham metástases ao exame histopatológico. Tais casos não seriam detectados se não fosse pela técnica do linfonodo sentinela, o que justifica seu emprego na rotina de atendimento das cadelas com tumores de mama.

5. CONCLUSÃO

Conforme dados epidemiológicos, as cadelas idosas, que não foram castradas antes do primeiro cio, que apresentaram pseudociese e que fizeram uso de progestágenos constituem grupo de risco para neoplasia maligna mamária.

O percentual de malignidade varia de 34 a 93%, a depender da série de casos estudada e dos critérios de classificação histopatológicos utilizados. Estudos utilizando critérios uniformes de malignidade são necessários para maior confiabilidade dos dados epidemiológicos em todo o mundo.

A ocorrência de metástases linfonodais é frequente e contribui para importante queda na sobrevida das cadelas em dois anos. Assim, o adequado estadiamento linfonodal deve ser buscado nos casos de neoplasias malignas.

A taxa de detecção do linfonodo sentinela em cadelas portadoras de lesões mamárias foi de 73% para a cadeia inguinal e 50% para a cadeia axilar.

A pesquisa do linfonodo sentinela não mudou a conduta com relação à abordagem do linfonodo sentinela inguinal (uma vez que este é retirado em monobloco com a peça de mastectomia), mas poderá ser importante para o correto estadiamento linfonodal nos casos em que se planeja um procedimento cirúrgico mais econômico. Já na axila, a pesquisa do linfonodo sentinela se justifica em todos os casos, pois a drenagem da glândula mamária abdominal cranial é imprevisível e o conteúdo axilar não é esvaziado de rotina nas diversas técnicas de mastectomia descritas.

REFERÊNCIAS

- ANGELIM, J.L.; COELHO, M.C.O.C. Linfonodo sentinela: perspectivas no diagnóstico de metástase no câncer de mama em cadelas: revisão. **Med Vet**, v. 6, n.1, p.24-32, 2012.
- BESERRA, H.E.O.; CAVALCANTE, R.V.; PESSOA, A.W.P.; PINHEIRO, L.G.P. Técnica de detecção do linfonodo sentinela da glândula mamária de cadelas utilizando azul patente e Tecnécio. **Vet Zootec**, v.18, n.2, p.57-59, 2011.
- BOUGHEY, J.C.; SUMAN, V.J.; MITTENDORF, E.A.; AHRENDT, G.M.; WILKE, L.G.; TABACK, B.; LEITCH, M.; KUERER, H.M.; BOWLING, M.; FLIPPO-MORTON, T.S.; BYRD, D.R.; OLLILA, D.W.; JULIAN, T.B.; McLAUGHLIN, S.A.; McCALL, L.; SYMMANS, F.; LE-PETROSS, H.T.; HAFETY, B.G.; BUCHHOLZ, T.A.; NELSON, H.; HUNT, K.K. Sentinel linfo node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer. The ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. **JAMA**, v.310, n. 14, p. 1455-1461, 2013.
- CAMPOS, C.B.; HORTA, R.S.; COBUCCI, G.C.; BOTELHO, F.P.R.; LAVALLE, G.E.; CASSALI, G.D. Abordagem cirúrgica das neoplasias mamárias em pequenos animais: perfil do paciente, comportamento e epidemiologia tumoral. **Vet Zootec**, v.18, n.2, p.7-12, 2011.
- CASSALI, G.D.; LAVALLE, G.E.; DE NARDI, A.B.; FERREIRA, E. BERTAGNOLLI, A.C.; ESTRELA-LIMA, A.; ALESSI, A.C.; DALECK, C.R.; SALGADO, B.S.; FERNANDES, C.G.; SOBRAL, R.A.; AMORIM, R.L.; GAMBA, C.O.; DAMASCENO, K.A.; AULER, P.A. et al. Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors. **Braz J Vet Pathol**, v.4, n.2, p.153-180, 2011.
- DE NARDI, A.B.; RODASKI, S.; SOUSA, R.S.; COSTA, T.A.; MACEDO, T.R.; RODIGHIERI, S.M.; RIOS, A.; PIEKARZ, C.H. Prevalência de neoplasias e modalidades de tratamento em cães atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná. **Arc Vet Sci**, v.7, n.2, p.15-26, 2002.
- EL KHATIB, E.M.; PIRES, P.F.T.A.; LIMA, A.F.K.T.; REPETTI, C.S.F.; FRANCO, R.P.; HATAKA, A. Uso do azul de metileno na identificação do linfonodo sentinela em cadelas com neoplasias mamárias. **Vet Zootec**, v.18, n.2, p.60-65, 2011.
- FOSSUM, T.W.; HEDLUND, C.S.; JOHNSON, A.L.; SCHULZ, K.S.; SEIM, H.B.; WILLARD, M.D.; BAHR, A.; CARROLL, G.L. **Cirurgia de pequenos animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. 1606p.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER – INCA. **Estatística nacional do câncer**. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/>>. Acesso em: 20 jan. 2015.

ITOH, T.; UCHIDA, K.; ISHIKAWA, K.; KUSHIMA, K.; KUSHIMA, E.; TAMADA, H.; MORITAKE, T.; NAKAO, H.; SHII, H. Clinicopathological survey of 101 canine mammary tumors: differences between small-breed dogs and others. **J Vet Med Sci**, v.63, n.3, p.345-347, 2005.

MELO, A.F.B.; FREITAS JUNIOR, R.; PAULINELLI, R.R.; RAHAL, R.M.S.; LUCATO, M.T.; MOREIRA, M.M.R.; VILELA, M.H.T. Estudo prospectivo randomizado comparando o azul patente e o azul de metileno na identificação do linfonodo sentinela em pacientes com câncer de mama. In: CONGRESSO DE PESQUISA, ENSINO E EXTENSÃO DA UFG, 3, 2006, Goiânia. **Anais eletrônicos do XIV Seminário de Iniciação Científica...** Goiânia: UFG, 2006.

MORA, L.D. História do tratamento cirúrgico do cancro de mama – empirismo e ciência. **Revista Portuguesa de Cirurgia**, v.27, n.2, p.41-58, 2013.

NETTER, F. **Atlas de anatomia humana**. 5.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. 624p.

OLIVEIRA, L.O.; OLIVEIRA, R.T.; LORETTI, A.P.; RODRIGUES, R.; DRIEMEIER, D. Aspectos epidemiológicos da neoplasia mamária canina. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 31, n.2, p.105-110, 2003.

OLIVEIRA FILHO, J.C.; KOMMERS, G.D.; ASUDA, E.K.; MARQUES, B.M.F.P.P.; FIGHERA, R.A.; IRIGOYEN, L.F.; BARROS, C.S.L. Estudo retrospectivo de 1647 tumores mamários em cães. **Pesq Vet Bras**, v.30, n.2, p.177-185, 2010.

PATSIKAS, M.N.; KARAYANNOPOULOU, M.; KALDRYMIDOU, E.; PAPAZOGLU, P.L.; PAPADOPOULOU, P.L.; TZEGAS, S.I.; TZIRIS, N.E.; KAITZIS, D.G.; DIMITRIADIS, A.S.; DESSIRIS, A.K. The lymph drainage of the neoplastic mammary glands in the bitch: a lymphographic study. **Anatomia, Histologia, Embryologia**, v.35, n.4, p. 228-234, 2006.

PEDROSO, T.C.; FACCO, G.G.; KUIBIDA, K.V.; RODRIGUES, F.; MARCHI, B.M.C.V. Neoplasias mamárias diagnosticadas em pequenos animais no serviço de histopatologia do laboratório veterinário diagnovet entre 2005 e 2010: estudo retrospectivo. In: ENCONTRO NACIONAL DE PATOLOGIA VETERINÁRIA, 15 e CONGRESSO BRASILEIRO DE PATOLOGIA VETERINÁRIA, 1, 2011, Goiânia. **Anais...** Goiânia: UFG, 2011.

PINHEIRO, L.G.P.; MORAES, M.O.; SOARES, A.H.; LOPES, A.J.T.; NAGUERE, M.A.S.P.; GONDIM, F.A.L.; BRANDÃO, C.B.; NASCIMENTO, D.C.H.N.; SOARES, J.P.H.; SILVA, J.M.M. Estudo experimental de linfonodo sentinela na mama da cadela com azul patente e Tecnécio Tc99m. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.18, n.6, p.514-517, 2003.

QUADROS, L.G.A.; GEBRIM, L.H. A pesquisa do linfonodo sentinela para o câncer de mama na prática clínica do ginecologista brasileiro. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 29, n.3, p.158-164, 2007.

RIBAS, C.R.; DORNBUSCH, P.T.; FARIA, M.R.; WOUK, A.F.P.F.; CIRIO, S.M. Alterações clínicas relevantes em cadelas com neoplasias mamárias estadiadas. **Arc Vet Sci**, v.17, n.1, p.60-68, 2012.

RIVERA, P.; VON EULER, H. Molecular biological aspects on canine and human mammary tumors. **Vet Pathol**, v.48, n.132, p. 132-146, 2011.

VERONESI, U.; PAGANELLI, G.; GALIMBERTI, V.; VIALE, G.; ZURRIDA, S.; BEDONI, M.; COSTA, A.; CICCIO, C.; GERAGHTY, J.G.; LUINI, A.; SACCHINI, V.; VERONESI, P. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. **The Lancet**, v.349, p.1864-1867, 1997.

VERONESI, U.; PAGANELLI, G.; VIALE, G.; LUINI, A.; ZURRIDA, S.; GALIMBERTI, V.; INTRA, M.; VERONESI, P.; MAISONNEUVE, P.; GATTI, G.; MAZZAROL, G.; DE CICCIO, C.; MANFREDI, G.; FERNANDEZ, J.R. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. **N Engl J Med.**, v. 349, n.6, p.546-553, 2003.

ANEXO A – Termo de autorização para uso de animais em estudo

Eu, _____, portador do documento de identidade _____, autorizo a participação do animal de minha propriedade _____, canino, fêmea, _____ de idade, no estudo “Pesquisa de linfonodo sentinela em cadelas portadoras de tumores de mama” em cadelas submetidas à mastectomia regional a ser realizado no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Viçosa.

Estou ciente de que:

- Será utilizado o protocolo anestésico pré-estabelecido no estudo;
- O meu animal não sofrerá, em hipótese alguma, maus tratos.

Todas as minhas dúvidas à respeito da participação do meu animal no referido estudo foram esclarecidas e concordo com os termos acima.

Proprietário

Médico Veterinário

Viçosa, _____ de _____ de _____.

ANEXO B – Ficha de avaliação oncológica

TUMOR DE MAMA

Data: ____/____/____ Ficha n.º: _____ Nome do animal: _____

Escore corporal: _____ Alimentação: () Ração () Caseira

Ambiente: _____

Antecedentes genéticos: _____

Doenças anteriores e atuais: _____

Medicamentos: (N) (S) Qual/Tempo: _____

Anticoncepcional: (N) (S) Quanto/Qual: _____ Última data: _____

Cio Regular (N) (S) Último: _____ Castração: (N) (S) Quando: _____

Pseudogestações: () Regulares () Intermitentes () Nunca Obs.: _____

Partos: (N) (S) Quantos: _____ Último: _____ Obs.: _____

Abortamentos: (N) (S) Quantos: _____ Último: _____ Obs.: _____

Já cruzou e não empenhou: (N) (S) Secreção vaginal: (N) (S)

Quando/Intensidade: _____

Linfonodos (Tamanho, forma e consistência)

Axilar direito: _____

Axilar esquerdo: _____

Inguinal superficial direito: _____

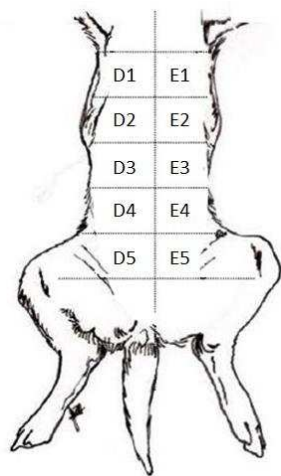
Inguinal superficial esquerdo: _____

Exame complementar: _____

Outros linfonodos: _____

Edema de membros (N) (S) _____

Caracterização dos nódulos



Localização; único ou múltiplos; quantidade; tamanho; íntegro, ulcerado ou cístico; consistência; forma regular ou irregular; secreção etc.

Exames complementares: _____
Pesquisa por metástases: _____

Classificação TNM para a massa principal: _____

Tamanho do tumor primário: () T0: Ausente; () T1: < 3cm; () T2: 3-5cm;
() T3: > 5cm; () T4: Inflamatório

Aderência do tumor primário: () a: Não aderido; () b: Aderido à pele; ()
c: Aderido ao músculo

Linfonodos regionais: () N0: Sem evidência de metástase; () N1:
Linfonodo ipsilateral; () N2: Bilateral

Metástases distantes: M0: Não detectadas; () M1: Presentes

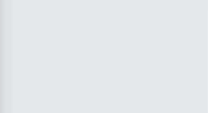
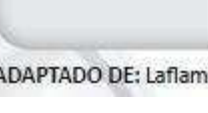
Estadiamento: _____

	T	N	M
I	T1a, b ou c	N0; N1a ou N2a	M0
II	T0 T1a, b ou c T2a, b ou c	N1 N1 N0 ou N1a	M0
III	Qualquer T3 Qualquer T	Qualquer N Qualquer Nb	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Diagnóstico histopatológico: _____

Indicações terapêuticas: _____

ANEXOC – Escore corporal canino

ECC	Cão
	1 Emaciado Ausência de gordura corporal perceptível. Costelas e proeminências ósseas facilmente visíveis e palpáveis. Cintura e reentrância abdominais acentuadas.
	2 Muito Magro Ausência de gordura corporal palpável. Costelas e proeminências ósseas visíveis e facilmente palpáveis. Cintura e reentrância abdominais marcadas.
	3 Magro Ausência de gordura corporal palpável. Costelas e proeminências ósseas podem estar visíveis, facilmente palpáveis. Cintura e reentrância abdominais evidentes.
	4 Magro Gordura corporal mínima. Costelas não visíveis, mas palpáveis. Cintura e reentrância abdominais aparentes.
	5 Ideal Gordura corporal presente, mas não excessiva: 17 a 20%. Costelas não visíveis, mas palpáveis. Cintura e reentrância abdominais presentes.
	6 Sobrepeso <i>Até 15% acima do peso ideal</i> Gordura corporal moderada: 22 a 26%. Costelas palpáveis com alguma pressão. Cintura visível, mas não acentuada. Reentrância abdominal aparente.
	7 Obesidade <i>+16 - 30% acima do peso ideal</i> Gordura corporal importante: 26 a 31%. Depósito de gordura evidente sobre costelas, região lombar e base da cauda. Costelas palpáveis com dificuldade. Cintura e reentrância abdominais pouco perceptíveis ou ausentes.
	8 Obesidade Grave <i>+ 31 - 45% cima do peso ideal</i> Gordura corporal acentuada: 31 a 37%. Densos depósitos de gordura sobre costelas, região lombar e a base da cauda. Costelas palpáveis somente com pressão acentuada. Cintura e reentrância abdominais ausentes, podendo existir distensão abdominal.
	9 Obesidade Mórbida <i>A partir de 46 % acima do peso ideal</i> Gordura corporal extremamente acentuada: ≥ 35 a 43%. Depósitos de gordura maciços sobre costelas, proeminências ósseas (não palpáveis), pescoço e membros. Cintura e reentrância abdominais ausentes. Distensão abdominal acentuada.

ADAPTADO DE: Laflamme, D. P., 1997; Laflamme, D. P., 2006.

**ANEXO D – Classificação de risco de mortalidade operatória pela
Sociedade Americana de Anestesiologia (ASA)**

Categoria	Descrição
ASA 1	Sem distúrbios fisiológicos ou bioquímicos.
ASA 2	Leve a moderado distúrbio fisiológico, controlado. Sem comprometimento da atividade normal. A condição pode afetar a cirurgia ou anestesia.
ASA 3	Distúrbio sistêmico importante, de difícil controle, com comprometimento da atividade normal e com impacto sobre a anestesia e cirurgia.
ASA 4	Desordem sistêmica grave, potencialmente letal, com grande impacto sobre a anestesia e cirurgia.
ASA 5	Moribundo, poucas chances de sobreviver à cirurgia.