

**CENTRO ESTADUAL DE EDUCAÇÃO TECNOLÓGICA PAULA SOUZA
FACULDADE DE TECNOLOGIA DE BOTUCATU
CURSO SUPERIOR DE TECNOLOGIA EM RADIOLOGIA**

LARISSA JULIANA GUIMARÃES DOS SANTOS

**UTILIZAÇÃO DA LINFOCINTILOGRAFIA EM MULHERES E CADELAS COM
CÂNCER DE MAMA**

Botucatu-SP
Dezembro – 2012

**CENTRO ESTADUAL DE EDUCAÇÃO TECNOLÓGICA PAULA SOUZA
FACULDADE DE TECNOLOGIA DE BOTUCATU
CURSO SUPERIOR DE TECNOLOGIA EM RADIOLOGIA**

LARISSA JULIANA GUIMARÃES DOS SANTOS

**UTILIZAÇÃO DA LINFOCINTILOGRAFIA EM MULHERES E CADELAS COM
CÂNCER DE MAMA**

Orientadora: Prof^a Dr^a Rejane de Lima e Silva

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
FATEC - Faculdade de Tecnologia de
Botucatu, para obtenção do título de
Tecnólogo no Curso de Radiologia.

Botucatu-SP
Dezembro – 2012

Dedicatória

Dedico este trabalho à mulher, quem me deu a luz e me ensinou o que é a vida, melhor cúmplice, minha heróina e que por inúmeras e incontáveis vezes esteve ao lado, fosse qualquer a situação, nas noites de febre, na angústia e nos bons momentos, como minha principal incentivadora. Esta mulher é minha inspiração e um dia eu espero poder retribuir tudo o que me fez. Esta mulher guerreira a qual eu AMO é Aparecida Leite Guimarães, minha MÃE, a melhor Mãe!

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus, que me ilumina a cada instante e cada passo que dou e não me abandona, mesmo que por vezes eu nem mereça!

À minha Orientadora Prof^{ta} Dr^a Rejane de Lima e Silva pela paciência, atenção e dedicação, sobretudo os ensinamentos!

À Prof^{ta} Dr^a Mariele Cristina Módulo Píckça, docente da disciplina do projeto de graduação II, pelos ensinamentos e bons conselhos!

À Prof^{ta} Ms. Marjorie do Val Ietsugu pelos conhecimentos adquiridos!

À Minha querida mãe e familiares pelo companheirismo!

Ao meu amado Namorado Jhones Wesley pela compreensão e companheirismo nos momentos difíceis!

Aos queridos amigos (as) especiais desta trajetória, onde sempre houve união e cumplicidade, pelos que me entenderão e me aceitaram assim como sou, agradeço á Aline Oliveira, Adriana Ribeirinho, Fernanda Bariquello, Helena Berto, Karina Jorgetto, Larissa Orlando, Marjorie Reis, ... Pessoas quais sempre estarão presentes em meus pensamentos e orações!

Aos amigos (as) que me ajudarão com o temido TCC (risos), Larissa Orlando, Rafaela Ferraz e Yara Abou!

E enfim a toda a equipe de docentes e colaboradores da Fatec-Bt e Unesp de Botucatu!

“A mente que se abre a uma nova ideia jamais voltará ao seu tamanho original”

Albert Einstein

RESUMO

Este trabalho teve como objetivo descrever os protocolos utilizados para a detecção de Linfonodo Sentinela (LS), que é o primeiro gânglio linfático a drenar o sítio do tumor, apresentando a propriedade de predizer a situação do restante da cadeia linfática responsável pela drenagem do tecido ou órgão acometido, em mulheres e cadelas diagnosticadas com câncer de mama. Isso se deve à alta morbidade em ambas as espécies, o que justifica verificar qual o melhor método utilizado. A pesquisa de Linfonodo Sentinela é importante para verificar se há metástases e ou impedir a evolução da doença, aumentando assim a sobrevida do paciente. Para o desenvolvimento deste trabalho foi realizada uma revisão de literatura, com base em artigos científicos e material eletrônico dos últimos 10 anos. Os protocolos utilizam o Tc99m como marcador, um fármaco e corante azul vital para realizar a linfocintilografia. Estes podem estar associados ou não. A injeção do fármaco é comumente administrada via peritumoral ou periareolar o que permite baixas doses de radiação. Verificou-se que quando houve a associação dos métodos da injeção de radiofármaco com o azul patente, os resultados foram superiores a 90% de identificação chegando a 100% e falso-negativo inferior a 5%, como recomendado. Foi possível obter-se bons resultados utilizando-se apenas o corante azul patente, que tem por vantagem a não utilização de radiação ionizante, desde que a curva de aprendizado dos cirurgiões seja confiável. Os resultados obtidos para detecção do LS em cadelas não difere das mulheres quando utilizado o mesmo radiofármaco, embora os protocolos sejam diferentes.

PALAVRAS – CHAVE: Câncer de mama. Diagnóstico. Linfonodo Sentinela.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
1.1 Objetivo	8
1.2 Justificativa	9
2 REVISÃO DE LITERATURA	10
2.1 Câncer de mama.....	10
2.2 Anatomia da mama humana feminina	13
2.3 Anatomia da mama de cadelas	15
2.4 Ciclo reprodutivo em mulheres e cadelas.....	17
2.4.1Ciclo Sexual Feminino ou Ciclo Menstrual para Mulheres.....	17
2.4.2 Ciclo reprodutivo ou ciclo estral em cadelas	18
2.5 Mamografia	19
2.6 Ultrassonografia	20
2.7 Medicina nuclear	21
2.8 Ressonância magnética	23
2.9 Diagnóstico do linfonodo sentinela em mulheres e cadelas.....	23
2.10 Pesquisas na literatura sobre linfonodo sentinela para mulheres	26
2.11 Pesquisa na literatura sobre linfonodo sentinela para cadelas	31
3 MATERIAL E MÉTODOS	33
3.1 Material	33
3.2 Métodos	33
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	34
4.1 Protocolos para identificação do linfonodo sentinela em mulheres.....	34
4.2 Radiofármacos e corante azul patente (vital).....	35
4.3 Dose de radiação e área de aplicação do radiofármaco	37
4.4 Conduta terapêutica.....	38
4.5 Protocolos para identificação do linfonodo sentinela em cadelas	39
5 CONCLUSÕES	40
REFERÊNCIAS	41

1 INTRODUÇÃO

Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), foram estimados 52.680 novos casos de câncer de mama para 2012, demonstrando que o câncer de mama é o mais comum em mulheres e o segundo na população mundial (INCA, 2012).

Em um estudo realizado por De Nardi et al. (2002) constatou-se que de todos os cânceres que acometem os cães, o câncer mamário é o de maior incidência, sendo as fêmeas as maiores vítimas. Neste estudo a estimativa do câncer de mama em fêmeas caninas foi de 68,4%. O câncer de mama em cadelas pode se manifestar entre 10 e 11 anos de idade, sendo raro câncer em fêmeas antes dos quatro anos, com característica hormônio dependente (RUTTEMAN et al. 2001).

Segundo Boyle (2002) para o diagnóstico do câncer de mama em mulheres utiliza-se a mamografia como principal método diagnóstico em fase inicial, ainda que a lesão não seja palpável, possibilitando um tratamento precoce e efetivo. Atualmente é o melhor método de diagnóstico para câncer de mama, porém há dúvidas quanto à efetividade do diagnóstico em mulheres com menos de 50 anos. Também se realizam exames laboratoriais a partir de material coletado por biópsia, que servem para confirmação de células cancerígenas. O conteúdo retirado na biópsia deve ser envolvido por parafina para manter as características do material e também para observar os receptores de estrogênio e progesterona (INCA, 2001).

Além do diagnóstico do câncer de mama deve-se fazer o rastreamento do Linfonodo Sentinela (LS). O conceito de LS foi descrito por Cabanas (1977), quando realizou um estudo da cadeia linfática no carcinoma de pênis, sendo o LS, o primeiro linfonodo a drenar o sítio tumoral. O estudo utilizava a técnica de linfangiografia que contava com radiografias ântero-posteriores após injeção de contraste, o qual não foi especificado, porém sabe-se que o

contraste comumente utilizado é o iodo, já que o mesmo é empregado em estudos arteriais e venosos e também em vasos linfáticos como no caso da linfangiografia. De 80 casos, cerca de 31% (25 casos) dos linfonodos que captaram o contraste eram positivos para metástases e 65% (52 casos), eram negativos para metástases e em três casos houve LS falso-negativo. Portanto a exatidão do método foi de 96,2% e o índice de falso-negativo foi de 3,8%.

A importância do rastreamento do LS no câncer de mama ressaltou-se a partir dos estudos de Krag et al. (1993) que foram os primeiros autores da técnica de LS no câncer mama em mulheres, utilizando a técnica da linfocintilografia peroperatoria, ou seja, a linfocintilografia era realizada durante o procedimento cirúrgico, resultando em 82% de identificação e 100% de exatidão. Giuliano et al. (1994) realizaram um estudo de LS que contava com técnica do corante azul vital isoladamente injetado na região tumoral no parênquima mamário, com a intenção de corar o LS, sendo este identificado após 20 minutos aproximadamente e então era realizada a biópsia do linfonodo. Obtiveram como resultado, 66% de identificação e 96% de exatidão na técnica. E Albertini et al. (1996) utilizaram ambas as técnicas em seus trabalhos, obtendo satisfatoriamente 92% de identificação dos LS e 100% de exatidão.

Sendo assim, o conhecimento dos atuais estudos do LS, através da linfocintilografia, em mulheres e cadelas poderá contribuir para uma prevenção de metástases e procedimentos cirúrgicos menos agressivos, tais como as mastectomias totais e linfadenectomias axilares (esvaziamento axilar).

1.1 Objetivo

Identificar e descrever os protocolos de linfocintilografia utilizados para a pesquisa de LS no câncer de mama em mulheres e cadelas; realizar uma análise comparativa dos protocolos descritos e verificar qual seria o método mais eficiente atualmente empregado.

1.2 Justificativa

O câncer de mama é uma doença que quando diagnosticada cedo pode ter cura. O estudo do LS é de alta importância para prevenir metástases e também mastectomia total. Assim o presente estudo dedica-se a relatar como são os procedimentos para diagnosticar LS em mulheres e cadelas, uma vez que o câncer de mama é de alta incidência em ambas as espécies.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Câncer de mama

O câncer é caracterizado pela divisão celular anormal das células, que se proliferam, podendo invadir tecidos vizinhos causando tumores secundários ou metástases. Isso pode ocorrer quando há uma disfunção do gene proto-oncogene que é responsável pela codificação de produtos responsáveis pela proliferação celular, também existe um gene capaz de inibir esta proliferação, que é o antioncogene ou gene supressor de tumor, então quando há uma alteração do proto-oncogene haverá uma superestimulação da reprodução das células, ocorrendo um desequilíbrio dos genes, causando o câncer (VIDEIRA et al. 2002).

O diagnóstico precoce permite que a paciente se cure totalmente sem maiores agressões, entretanto por falta de conscientização do problema, ou até mesmo recursos e isso não apenas no aspecto financeiro, por muitas vezes as pacientes deixam de fazer, por exemplo, o auto-exame das mamas que é imprescindível para um diagnóstico precoce, este fato pode estar correlacionado ao índice de escolaridade na população (MOLINA et al. 2003). Um estudo com 261 mulheres com idade máxima de 84 anos e idade mínima de 30 anos, demonstrou que as mulheres com mais idade, não tinham conhecimento da importância da prática dos exames da mama tal como as mulheres com até 40 anos. Enfatizando a necessidade de uma boa conscientização e precaução, realizando os exames diagnósticos, tais como, a mamografia e o auto-exame. O trabalho também analisou a importância que as pacientes davam a doença: 54,8% disseram ter temor ao câncer de mama. Em relação à periodicidade dos exames de mamografia, o observado foi que 35,6% realizavam o exame

periodicamente e 83,1% das pacientes entrevistadas tiveram interesse em realizar a mamografia, após a consciência da periculosidade do câncer de mama que lhes foi informada durante a realização do questionário aplicado na pesquisa (MOLINA et al. 2003). O que se pode realmente afirmar é que o câncer de mama é um problema de saúde pública independente da classe social da paciente (GUERRA et al. 2005).

Entretanto, diferente do que se pensa, o câncer de mama não afeta somente as mulheres, mas também as fêmeas caninas na qual a morbidade da doença também é crescente. Não se sabe exatamente o que faz com que estas espécies tenham esta alta morbidade, pode ser pelo tempo de vida, já que a expectativa de vida aumentou para ambas as espécies, ou talvez o stress do cotidiano, também se pode dizer que a alta taxa de hormônios faz com que ocorra a susceptibilidade para a doença (ZUCCARI et al. 2008).

Quanto ao câncer de mama, utilizam-se algumas medidas para acompanhamento e prognóstico da doença tal como a escala de Berg, que consiste em identificar o acometimento do sistema linfático regional. Esta escala utiliza os seguintes valores: nível 1 para linfonodos lateral e inferior do músculo peitoral menor; nível 2 para linfonodos posteriores ao músculo peitoral menor e finalmente nível 3 para linfonodos superior e medial ao músculo peitoral menor (BERG, 1955).

Há também o sistema TNM, que verifica o estadiamento da doença em humanos, sendo: T mede o tamanho do tumor; N o comprometimento linfático; M se há metástases. Então para a classificação T é utilizado: Tx - tumor não pode ser avaliado; Tis - carcinoma in situ; T1 - tumor com até 2 cm em sua maior dimensão; T1 mic - carcinoma microinvasor (até 1 mm); T1a - tumor com até 0,5 cm em sua maior dimensão; T1b - tumor com mais de 0,5 e até 1 cm em sua maior dimensão; T1c - tumor com mais de 1 cm e até 2 cm em sua maior dimensão; T2 - tumor com mais de 2 e até 5 cm em sua maior dimensão; T3 - tumor com mais de 5 cm em sua maior dimensão; T4 - qualquer T com extensão para pele ou parede torácica; T4a - extensão para a parede torácica; T4b – edema, ulceração da pele da mama, nódulos cutâneos satélites na mesma mama; T4c - associação do T4a e T4b; T4d -carcinoma inflamatório. Quanto ao comprometimento dos linfonodos (N): Nx - Os linfonodos regionais não podem ser avaliados; N0 - Ausência de metástase; N1 – Linfonodo (s) homolateral (is) móvel (is) comprometido (s); N2 - Metástase para linfonodo (s) axilar (es) homolateral (is), fixos uns aos outros ou fixos a estruturas vizinhas ou metástase clinicamente aparente somente para linfonodo (s) da cadeia mamária interna homolateral; N2a - Metástase para linfonodo (s) axilar (es) homolateral (is) fixo (s) uns aos outros ou fixos a estruturas vizinhas; N2b - Metástase clinicamente aparente somente para linfonodo (s) da cadeia mamária interna

homolateral, sem evidência clínica de metástase axilar; N3 - Metástase para linfonodo (s) infraclavicular (es) homolateral (is) com ou sem comprometimento do (s) linfonodo (s) axilar (es), ou para linfonodo (s) da mama interna homolateral clinicamente aparente na presença de evidência clínica de metástase para linfonodo (s) axilar (es) homolateral (is), ou metástase para linfonodo (s) supraclavicular (es) homolateral (is) com ou sem comprometimento do (s) linfonodo (s) axilar (es) ou da cadeia mama interna; N3a - Metástase para linfonodo (s) infraclavicular (es) homolateral (is); N3b - Metástase para linfonodo (s) da cadeia mama interna homolateral e para linfonodo (s) axilar (es); N3c - Metástase para linfonodo (s) supraclavicular (es) homolateral (is). E relativo à identificação de metástases (M): Mx - metástase à distância não pode ser avaliada; M0 - ausência de metástase à distância; M1 - presença de metástase à distância incluindo linfonodos supraclaviculares (INCA, 2004).

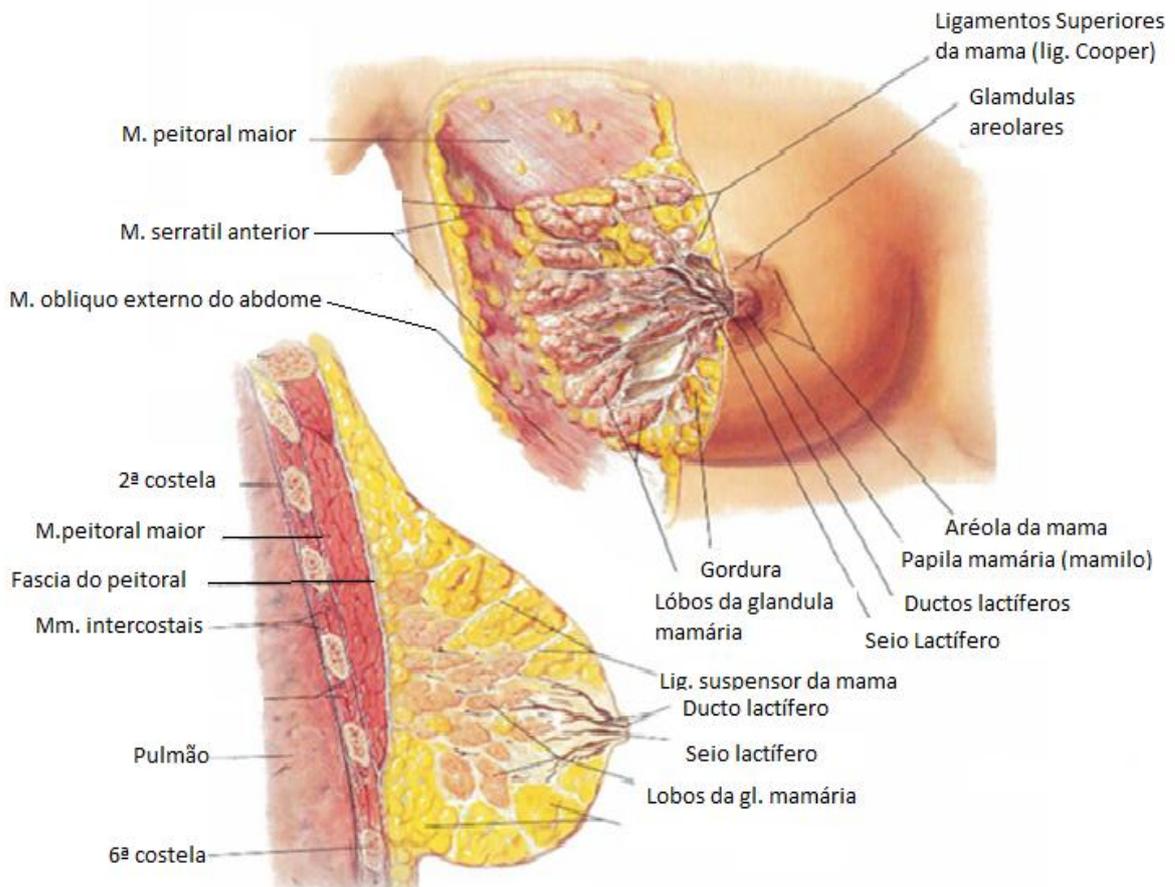
Durante uma pesquisa de LS constatou-se que os tipos de câncer de mama com maior ocorrência nas mulheres são: carcinoma ductal infiltrante na ordem de 61,4%, carcinoma ductal in situ 14%, carcinoma tubular 10,5%, carcinoma microinvasor 5,3%, carcinoma papilífero 3,5%, carcinoma lobular infiltrante 3,5%, carcinoma adenoide cístico 1,7%, sendo esses índices observados somente neste trabalho, mas há percentuais de tipos de câncer de mama que coincidem com estes dados em outros estudos (OLIVEIRA et al. 2004).

De acordo com Filho et al. (2010) as neoplasias de mama em cadelas com maior casuística são: Carcinoma simples na ordem de aproximadamente 40,4% dos casos, sendo o principal deles o carcinoma túbulo-papilar com 32,3% e também os carcinomas complexos com 24,5% e tumores mistos malignos com 15% de todos os casos analisados na pesquisa realizada pelos autores.

2.2 Anatomia da mama humana feminina

Segundo Dangelo e Fattini (2007) a mama está situada anteriormente aos músculos peitorais, tais quais: m. peitoral maior, m. serrátil anterior e m. oblíquo externo. A mama direita é separada da esquerda pelo sulco intermamário. A mama é então constituída de parênquima de tecido glandular com 15 a 20 lobos piramidais, sendo que cada lobo contém ductos lactíferos e a este conjunto dá-se o nome de corpo da mama. A mama possui o estroma que é o tecido conjuntivo que envolve os lobos, onde predomina tecido adiposo que é sustentado por tecido conjuntivo denso. O tamanho e a forma das mamas estão correlacionados a quantidade de tecido adiposo do estroma. E enfim temos a pele recobrendo as mamas, que por sua vez contém glândulas sebáceas e sudoríparas (Figura 1).

Figura 1: Anatomia da mama

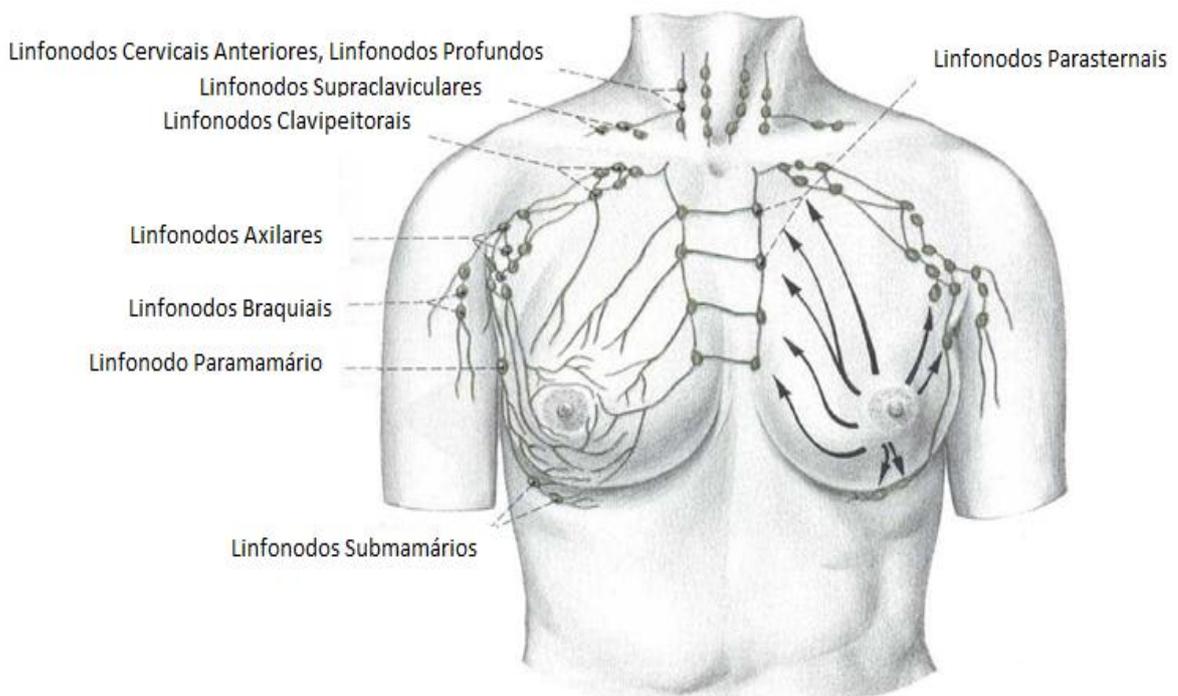


Fonte: Netter, 2008.

Ainda de acordo com Dangelo e Fattini (2007), a mama externamente tem formato cônico, mas é importante ressaltar que a morfologia muda de acordo com a paciente, sendo pela quantidade de tecido adiposo que compõe a mama ou mesmo pelo estado funcional em que se encontra, como por exemplo, gestação e lactação ou idade. Quanto à papila mamária, é constituída de fibras musculares lisas e inervada onde desembocam os ductos lactíferos e a aréola (área de maior pigmento envolta da papila mamária), onde estão localizadas as glândulas sudoríparas e sebáceas.

O sistema linfático é constituído de vasos condutores da linfa (capilares linfáticos, vasos e troncos linfáticos) e também pelos os órgãos linfóides (linfonodos e tonsilas). Os linfonodos estão presentes no percurso da linfa e tem como função proteger o organismo de substâncias estranhas. É muito importante ter conhecimento dos linfonodos inclusos na drenagem da mama (Figura 2), são eles: linfonodos paraesternais, situados ao longo da parte superior da a. torácica interna e seus vasos eferentes se unem no tronco broncomediastinal, formando assim uma via, onde o câncer de mama pode disseminar para os pulmões, mediastino e até para o fígado (DANGELO E FATTINI, 2007). Todavia, 97% da linfa mamária é drenada pelos linfonodos axilares e 3% da linfa mamária é drenada por linfonodos mamários internos (TUNER-WARWIK, 1959).

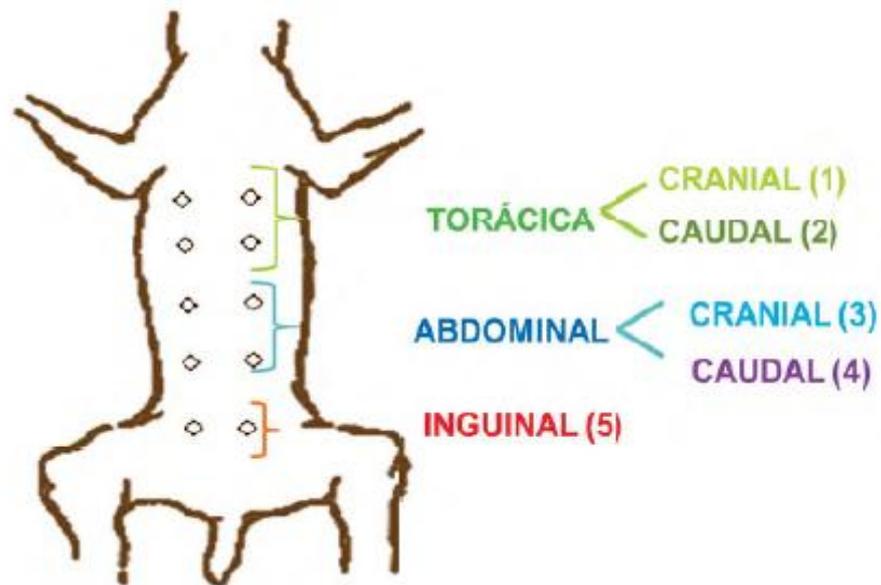
Figura 2: Drenagem Linfática da mama



2.3 Anatomia da mama de cadelas

A cadela tem geralmente 5 pares de glândulas mamárias (Figura 3), divididas em torácicas craniais e caudais, abdominais craniais e caudais e um par de mamas inguinais (ZUCCARI et al. 2001).

Figura 3: Nomenclatura para identificar glândulas mamárias em cadelas

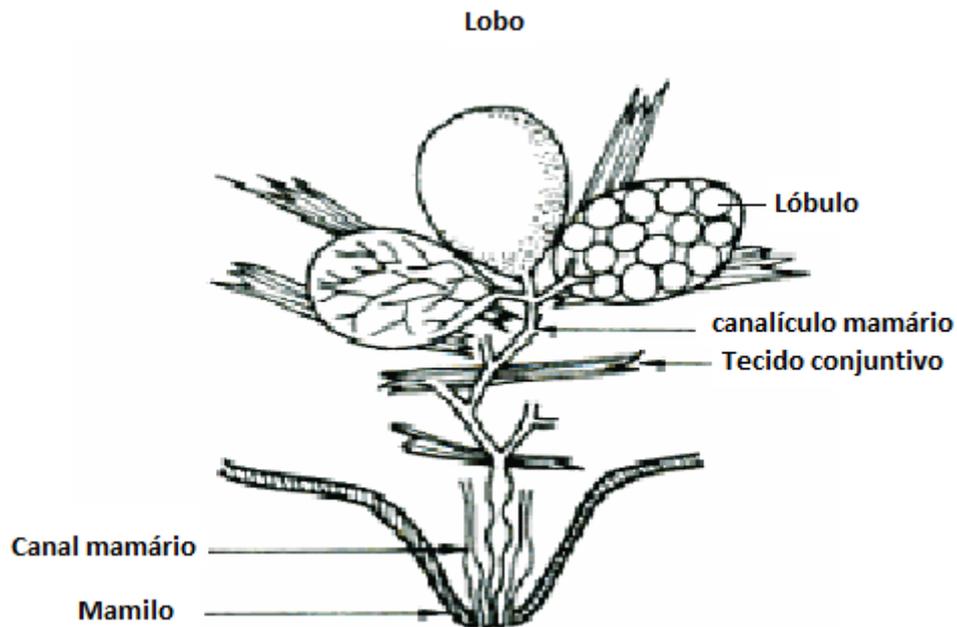


Fonte: White, 2007.

De acordo com Dyce et al.(1997) a glândula mamária é tubuloalveolar, considerada uma glândula sudorípara modificada com função de nutrir. Apresenta complexo glandular ligado à papila (teta), recoberta por tecido cutâneo, no parênquima é constituída de tecido epitelial glandular e no estroma é composto de tecido conectivo ou intersticial (BRAGULLA e KONIG, 2004).

Portanto, a estrutura da glândula mamária é formada por lóbulos e os ductos lactíferos (Figura 4). O epitélio é revestido por dupla camada de células epiteliais de formato cônico ou cilíndricas baixas. Os alvéolos das glândulas mamárias contêm epitélios luminal e basal, as células epiteliais sintetizam proteínas lácteas e lipídeos durante a gestação e as células epiteliais basais, sofrem contração por indução da ocitocina, excretando o leite (ZUCCARI et al. 2001).

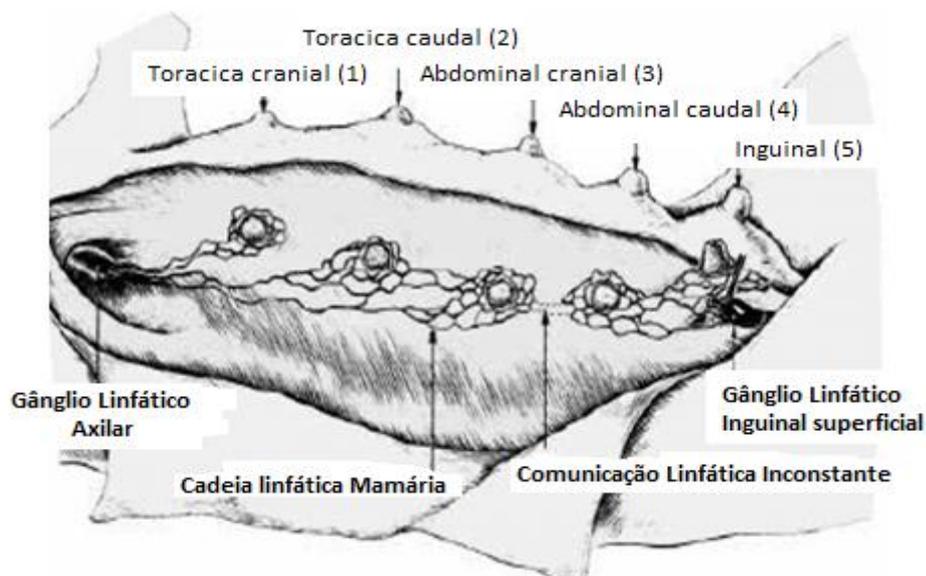
Figura 4: Representação esquemática do padrão da glândula mamária



Fonte: Delouis e Richard, 1991.

O sistema linfático em cães cruza a linha média e penetra nas paredes abdominais e torácicas. Os linfonodos axilares recebem drenagem do primeiro e segundo par de mamas, o terceiro par de mamas é drenado pelo linfonodo axilar ou linfonodo inguinal superficial e quarto e quinto par de glândulas mamárias são drenados pelo linfonodo inguinal superficial (SLATTER et al. 1998), conforme figura 5.

Figura 5: Cadeia mamária canina e drenagem linfática



Fonte: Queiroga e Lopes, 2002.

2.4 Ciclo reprodutivo em mulheres e cadelas

Atualmente se discute as causas do câncer de mama e em cada estudo evolui-se para uma certeza, de que o câncer de mama além que estar relacionado com os hábitos de vida, sejam alimentares ou comportamentais (obesidade, tabagismo, ingestão de bebidas alcoólicas), ele está, sobretudo relacionado com os hormônios, ou seja, o câncer de mama tem relação causal hormônio dependente, por isso, neste tópico são descritos os ciclos reprodutivos das mulheres e cadelas, uma vez que ambas apresentam alta taxa de morbidade da doença e os critérios para predileção da doença, são similares (ZUCCARI et al. 2008; JUNIOR et al. 2011).

2.4.1 Ciclo Sexual Feminino ou Ciclo Menstrual para Mulheres

O ciclo tem duração média de 28 dias, podendo variar de 20 a 45 dias, porém os ciclos menores ou muito extensos podem associar-se com infertilidade. O primeiro ciclo é denominado menarca e pode acontecer entre 11 e 15 anos de idade. Durante o crescimento dos folículos e é secretado como principal hormônio o estrogênio, então depois da ovulação, as células secretoras dos folículos residuais desenvolvem-se em um corpo lúteo que secreta grande quantidade de estrogênio e progesterona. A ovulação ocorre após 14 dias do início da menstruação. Após outras 2 semanas ocorre a degeneração do corpo lúteo, havendo diminuição de estrogênio e progesterona, ocorrendo a menstruação e inicia-se um novo ciclo. O estrogênio tem efeito na mama como causador do desenvolvimento dos tecidos estromais, crescimento de sistemas, ductos e depósito de gordura nas mamas, até certo ponto o estrogênio é responsável pelo crescimento da mama, mas é a progesterona e a prolactina que determinam as características estruturais finais da mama, a progesterona confere às mamas as características secretoras, porém a secreção de leite ocorre depois da preparação dos tecidos pela progesterona por meio da prolactina (GUYTON e HALL, 2003).

De acordo com Junior et al. (2011), pode-se afirmar que o câncer de mama é hormônio dependente, quando apresenta tipo luminal A, que responde aos anti-hormônios, hormônio dependente quando luminal B, sendo este um pouco mais agressivo e positivo quanto ao tratamento anti-hormônio, o HER2 positivo que é uma proteína hiper-expressa,

respondendo bem aos medicamentos inteligentes anti-HER2. Porém há câncer de mama em mulheres jovens que não apresentam receptores de estrogênio e progesterona, sendo assim qualificado como basalóides e triplo negativos sendo estes de prognóstico não favorável para as pacientes; os autores ainda explicam que nestes casos o hormônio presente na gestação ou no uso de contraceptivos não aumenta a chance de recidiva para este tipo de câncer, já que o mesmo não tem correlação com hormônios.

2.4.2 Ciclo reprodutivo ou ciclo estral em cadelas

Ciclo estral é o tempo compreendido entre o início de um estro e outro, na cadela ocorre um período denominado anestro, que geralmente acontece no pós-parto. A espécie canina é considerada monoéstrica, diferente de vacas, ovelhas, cabras e outras. Em cadelas não ocorre sinalização luteolítica, porém o estradiol dos folículos ovarianos induzem o estro, o ciclo estral pode ser dividido em 4 fases: estro, metaestro, diestro e proestro. O estro é o período da receptividade sexual; metaestro é o tempo em que há estabelecimento da atividade do corpo lúteo, ou fase necessária para o predomínio do estrogênio e progesterona do ciclo; diestro compreende o período da regressão do corpo lúteo, ou seja, luteólise, havendo um decaimento do nível de progesterona sérica e por último o proestro, no qual ocorrerá estímulo para o crescimento folicular, então o estradiol secretado faz com que ocorra novamente o cio. Período em dias do ciclo estral: Duração do ciclo estral – 7 a 8 meses de acordo com a raça, proestro – 9 dias, estro – 7 a 9 dias, ovulação – entre dias 3 a 6 do estro, período dos óvulos fertilizados entrarem no útero – 5 a 6 dias, período de implantação – 15 dias, gestação – 64 dias. A secreção do hormônio prolactina em cadelas acontece no final da gestação, preparando a glândula mamária para a secreção de leite e início da lactação após o parto, também há outro hormônio secretado na gestação, a relaxina, esta é secretada pela placenta no início da gestação com importância de preparar o aumento da elasticidade das membranas pélvicas e todo o trajeto reprodutivo para o parto (REECE, 2006).

Em cadelas a progesterona exógena estimula a hiperplasia em células mioepiteliais induzindo a formação de nódulos benignos em cadelas jovens. Receptores para prolactina, estrogênio e progesterona tem associação com neoplasias, podendo haver coincidência desses elementos em uma única neoplasia (MISDORP, 2002).

Fonseca e Daleck (2000) descrevem que a ovário-histerectomia confere efeito protetor nos primeiros anos de vida, pois impede a ocorrência de oscilações hormonais durante o ciclo estral, contudo não há indícios de beneficiamento para o animal quando da ovário-histerectomia na exérese de tumores de mama, quanto ao aparecimento de novos tumores ou até mesmo metástases. Pode-se dizer que os fatores endócrinos na carcinogênese mamária em cadelas não são o causadores da doença, porém podem ser promotor para a mesma, já que são necessárias altas doses hormonais.

2.5 Mamografia

A mamografia é um método de diagnóstico por imagem utilizada para diagnosticar o câncer de mama em mulheres. O aparelho de mamografia tem particularidades diferentes do aparelho de raios-X convencional. No mamógrafo utilizamos o tubo de molibdênio, enquanto que no convencional utiliza-se o de tungstênio. É importante ressaltar que o campo de radiação na mamografia é maior, já que o mesmo precisa de alta resolução, mas para que a paciente não receba radiação excessiva em outras partes do corpo a não ser as afetadas, utiliza-se filtros de molibdênio de 0,03mm. A potência para operar o mamógrafo é constante ou trifásica, com tensão de 25 a 50 Kv (Kv é o contraste da imagem e está relacionado a voltagem, sendo o potencial do feixe e mAs relacionados ao tempo, ou seja, relaciona-se com a quantidade de raios-X emitido), dependendo da densidade da mama (SANTOS, 2002).

Segundo Carrilo (2010) as mamas podem ser classificadas em:

Mama Fibroglandular – mama jovem, bem densa e contém pouco tecido adiposo. A faixa etária desta classificação é a partir da adolescência até aproximadamente 30 anos. A classificação pode valer para gestantes ou lactantes em qualquer idade, em casos de nuliparidade ou mesmo mulheres pós menopausa, podendo assim o fator genético estar caracterizando a classificação da mama ao invés da idade ser o fator determinante.

Mama Fibroadiposa – mama menos densa e maior presença de tecido adiposo. A faixa etária deste grupo é a partir dos 30 a 50 anos. Esta característica pode ser comum também em mulheres com várias gestações no início da vida reprodutiva. Nos exames radiográficos a densidade desta mama é média, o que faz com a exposição seja menor do que em mamas fibroglandulares, resultando em melhor contraste devido à distribuição homogênea dos tecidos.

Mama Adiposa – o tecido mamário é convertido em adiposo através do processo de involução, facilmente comprimido e requer menos exposição á radiação do que as mamas dos tipos fibroglandulares e fibroadiposas. Ocorre após menopausa.

A dose recebida na pele da paciente é de 800 a 900 milirad (mrad) e dose glandular média de 130 a 150 mrad, está dose é considerada alta quando comparada com exames que não sejam de mama, como o de coluna lombar, por exemplo, a dose na pele 1000 a 1300 mrad e na linha média de 130 a 180 mrad, considerando a espessura das regiões e o tipo do tecido alvejado, a razão desta dose ser alta pode estar relacionada ao kV de 25 a 28 que é baixo e ao alto mAs de 75 a 85 geralmente estipulados para a realização do exame (CARRILO, 2010).

Segundo Viera e Toigo (2002) a classificação BI-RADS[®] que é uma padronização para laudos mamográficos divide-se em 5 categorias, tais como:

Classe 1: Achados mamográficos negativos, ou seja, normal.

Classe 2: Achados mamográficos benignos, no qual pode haver cisto oleoso, calcificação redonda, fibroadenoma, entre outros.

Classe 3: Achados mamográficos provavelmente benignos com imagens de nódulos bem delineados e limitados, com baixa densidade, com dimensões não expansivas e calcificações isodensas sem caracterizar malignidade.

Classe 4: Achados suspeitos com presença de nódulo de margem irregular e sem limites, lesões espiculadas, densidade assimétrica.

Classe 5: Achados altamente suspeitos com nódulos espiculados, agrupamento de calcificações, calcificações em ductos e até mesmo ramificadas.

2.6 Ultrassonografia

De acordo com Namjoshi (2010) a ultrassonografia é um método de diagnóstico por imagem que utiliza ondas sonoras de alta frequência, essas ondas produzem imagens das estruturas anatômicas em estudo, pode ser um exame utilizado assim como a mamografia para o diagnóstico do câncer de mama. As frequências sonoras utilizadas para o diagnóstico são de 2 a 15 MHz (2 a 15 milhões de ciclos por segundo), sendo que o ouvido humano só é capaz de ouvir frequências de 20 Hz a 20 kHz (20 a 20.000 ciclos por segundo).

As ondas sonoras de 2 a 15 MHz são transmitidas apenas em meios sólidos ou líquidos. Os princípios físicos do ultrassom funcionam a partir do efeito piezométrico, que

ocorre pelo aparelho transdutor este é composto de material cerâmico que gerará o som quando uma corrente elétrica o atingir, o transdutor é um componente indispensável já que sem ele é impossível realizar os exames de ultrassom. Para cada tipo de exame e seu objetivo temos um tipo de transdutor, isso depende da profundidade anatômica e ser estudada. Quando em partes mais profundas, utiliza-se o transdutor de frequência mais baixa como o de 3,5 MHz, este diminui a resolução mais aumenta a penetração. Quando em partes mais superficiais, utiliza-se uma frequência mais alta como 5 a 7 MHz, com características de penetração mais superficial e alta resolução (NAMJOSHI, 2010).

O ultrassom ainda trabalha com o eco, ou seja, as ondas sonoras percorrem o corpo até encontrarem um tecido ou barreira, assim haverá a reflexão denominada eco, sendo o transdutor transmissor e receptor de ondas, gerando a imagem (NAMJOSHI, 2010).

2.7 Medicina nuclear

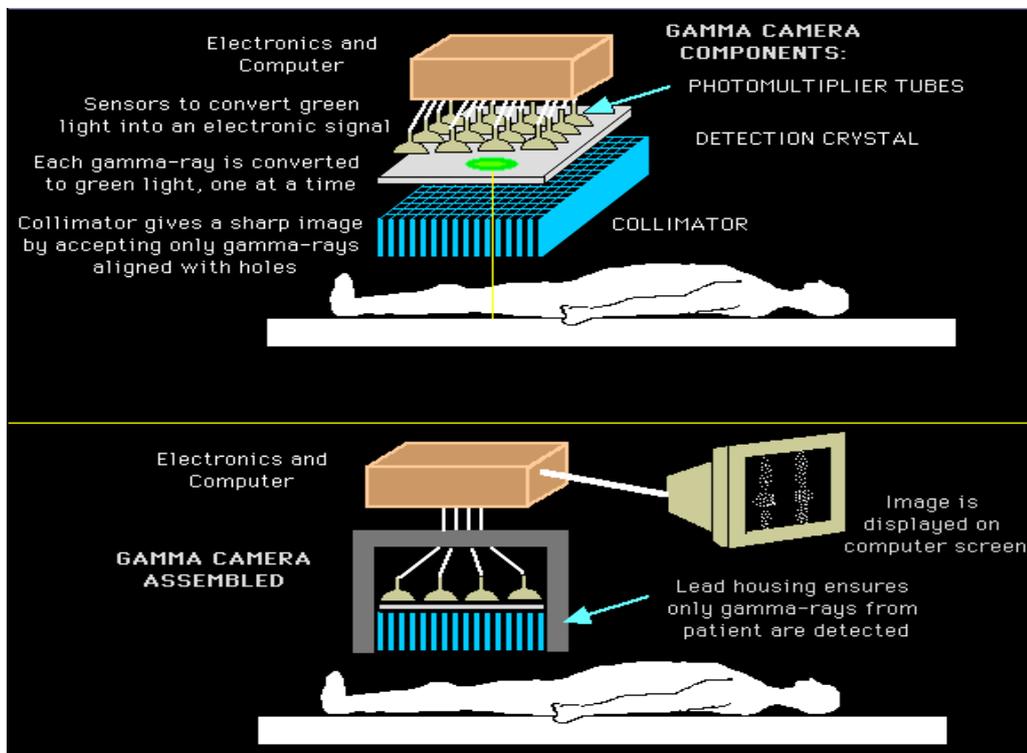
A Medicina Nuclear realiza a cintilografia, que tem como finalidade examinar as funções fisiológicas do corpo, este exame também é utilizado no câncer de mama. Neste método diagnóstico utiliza-se o radiofármaco que é um fármaco específico para um órgão, ligado ao radionuclídeo, este comumente é o Tecnécio 99m (Tc99m) que tem meia-vida de 6 horas e energia de 140 KeV. O conceito de meia-vida é tempo necessário para que a atividade radioativa decaia pela metade. As doses utilizadas nos diagnósticos em medicina nuclear, geralmente variam de 200 microcuries (μCi) a 30 milicuries (mCi). O radiofármaco é aplicado no paciente, por via oral, injetável ou ainda por inalação, então o paciente é posicionado sob a gama-câmara (Figuras 6 e 7) que por meio dos programas computacionais, será fornecida a imagem anatômica e a avaliação metabólica do órgão em estudo (DIAL et al. 2010).

Figura 6: Gama-câmara da GE modelo Millenium MG



Fonte: MEDX, 2012.

Figura 7: Esquema representativo do funcionamento da gama-câmara



Fonte: Wagenaar, 1996.

2.8 Ressonância magnética

De acordo com Blackhurst (2010), a Ressonância Magnética (RM) é um método de diagnóstico por imagem que não utiliza radiação ionizante como a radiografia, mamografia, medicina nuclear, entre os demais exames. Pode ser utilizada no diagnóstico do câncer de mama, porém é pouco viável devido alto custo. A RM utiliza campos magnéticos e radiofrequência de modo que haverá uma interação dos átomos de hidrogênio do corpo do (a) paciente com o campo magnético este denominado B0.

Na natureza, os átomos giram em torno de si aleatoriamente como um peão, este movimento é denominado de precessão. Quando estimulados por um campo magnético eles precessaram alinhados ao campo, este no caso da RM será o B0. A RM é um ótimo método para estudar as partes moles tais como vísceras, tecido cerebral, músculos, ligamentos e articulações, entre outros, mas este método não é indicado para estudos de tecidos ósseos, já que este é um material sólido e contém menos núcleos de hidrogênio. Partindo da ideia que o corpo é composto na sua maior parte por água, duas partículas de hidrogênio e uma de oxigênio (H₂O), é nela onde encontramos o hidrogênio necessário para a realização do exame. O aparelho consiste de um magneto, este compõe as bobinas de gradiente que são responsáveis pelos cortes sagitais, axiais e coronais; bobina de reforço que corrige distúrbios de homogeneidade e finalmente as bobinas de radiofrequência que tem a função de aplicar ao paciente e receber dele os pulsos de radiofrequência (NÓBREGA, 2006).

A imagem será formada pela captação dos pulsos elétricos e emitida por programas matemáticos que transformará os pulsos elétricos em imagem (BLACKHURST, 2010).

2.9 Diagnóstico do linfonodo sentinela em mulheres e cadelas

O LS é o linfonodo que indica o sítio da drenagem tumoral. É por definição o primeiro linfonodo da cadeia linfática (CABANAS, 1977). Por isso, se no estudo for observado que não há comprometimento da cadeia linfática, não será necessário submeter à paciente a procedimentos de esvaziamento axilar (URBAN et al., 2000).

No diagnóstico do LS temos técnicas como o ROLL (*radioguided occult lesion localization*), que é uma técnica realizada através de uma injeção peritumoral com Tecnécio-

99m marcado com fitato, guiada por ultrassom ou mamografia e utilização do Probe para localização intraoperatória da lesão (ZURRIDA et al. 1998, apud PIATO et al. 2003, p.655),

O estudo do LS não é utilizado somente quando há câncer de mama, mas também em outros tipos como o melanoma, câncer de pulmão ou útero, rastreando assim diretamente o LS e verificando se há comprometimento da cadeia linfática.

O estudo LS se utiliza de várias técnicas, porém o que se observa é que muitas delas utilizam o Probe, que é uma gama-câmara de funcionamento a gás e utiliza uma sonda para fazer a linfocintilografia pré-operatória e/ou intraoperatória na paciente, para o rastreamento do LS, diferente da gama-câmara convencional, que funciona por meio do cristal para a captação das contagens (Figura 8).

Figura 8: Gama probe modelo Europrobe II da Euro Medical Instruments.



Fonte: GLOBAL, 2012.

A linfocintilografia convencional é eficaz para verificar os pontos considerados quentes, ou seja, com provável positividade para as células neoplásicas, realizado através da gama câmera, porém a linfocintilografia convencional não serve para guiar a cirurgia do LS, devido o Probe ser mais versátil.

O LS quando detectado será retirado para exames laboratoriais mais específicos como a histopatologia para comprovação da suspeita de micrometástases. O exame pode ser realizado por meio do “imprint” utilizando hematoxilina e eosina em bloco de parafina, de acordo com Giuliano et al. (1994), evitando que a paciente sofra uma mastectomia total sem real necessidade, preservando a estética e a saúde psicológica e ainda privando-a de uma linfadenectomia que submete a paciente à maiores sequelas, já que este procedimento causa dor crônica, linfedemas, seromas e outras consequências (TASMUTH et al. 1996).

Também se realiza estudos com o corante azul vital, esta nomenclatura pode variar de acordo com o autor, dependendo de com qual fornecedor ele trabalha. O corante azul vital é

utilizado com a finalidade de colorir o LS, indicando assim para o cirurgião o sítio de drenagem tumoral (GIULIANO et al. 1994).

Pode-se observar que muitos pesquisadores utilizam como critério de exclusão para rastreamento de LS: a paciente não ter tratamento prévio radioterápico, quimioterápico e não estar grávida. O critério de exclusão de maior importância para o rastreamento do LS é a paciente não ter realizado cirurgia prévia de mama, isso porque pode influenciar na acurácia do método, aumentando o índice de falso-negativo, porém alguns cirurgiões utilizam a injeção na borda cicatricial da cirurgia prévia, mas não há comprovação científica, este método é apenas empírico (VASQUES, 2010).

As indicações para o rastreamento do LS em mulheres estão identificados no quadro 1 abaixo:

Quadro 1: Indicações da biópsia de LS

Clinica	Indicação de Biópsia de LS
Tumor T1 ou T2	Sim
Idade avançada	Sim
Obesidade	Aceito
Terapia sistêmica pré-operatório	Sim
Carcinoma ductal in situ com mastectomia	Sim
Cadeia linfática interna	Sim mas com Controvérsia
Carcinoma ductal in situ sem mastectomia	Controverso, salvo suspeita de microinvasão suspeita ou comprovada
Gravidez	Controverso
Suspeitos nódulos palpáveis	Controverso
Tumores T3 ou T4	Controverso
Tumores multicêntricos ou multifuncionais	Controverso
Cirurgia axilar prévia	Controverso
Cirurgia de mama prévia não oncológica	Controverso
Após terapia sistêmica pré-operatória	Controverso
Câncer de mama inflamatório	Não recomendado

Fonte: adaptado Vidal-Sicart; Olmos, 2012.

2.10 Pesquisas na literatura sobre linfonodo sentinela para mulheres

Xavier et al. (2002) realizaram um estudo que incluiu 88 pacientes dentro dos critérios compatíveis a pesquisa: não estar grávida, não ter cirurgia ou biópsia prévia da mama, não ter feito radioterapia e não ter recidiva de câncer mamário. Ocorreram erros técnicos em 3 pacientes, totalizando 85 casos estudados, onde essas pacientes receberam injeção de Dextran 500 marcado com Tc99m e fármaco com partículas de 20 a 36 nanômetros (nm), injetado no contorno do tumor em 4 pontos cardeais e após 1 ½ a 2 horas foram submetidas a linfocintilografia com imagens antêro-posterior e lateral em gama-câmara convencional da GE, das quais 5 tiveram que utilizar apenas o corante azul vital, já que no dia cirurgia não havia disponibilidade do Probe. As pacientes foram divididas em grupos: grupo dia, devido a elas terem sido operadas no mesmo dia da linfocintilografia convencional e grupo outro dia, pois foram operadas somente no outro dia.

Na realização da cirurgia foi utilizado o Probe para poder verificar o linfonodo sentinela na região axilar, mas antes de iniciar a cirurgia as pacientes recebiam injeção de azul patente V da mesma forma do radiofármaco, em 4 pontos cardeais, a mama era massageada por 5 minutos. Quando identificados os LS, esses eram ressecados e enviados para o exame de congelação e parafina. Quando utilizada somente a linfocintilografia convencional houve identificação de 36 de 58 casos, com sucesso de 62,1%. Os resultados de identificação para o azul vital foi 91,4%, ou seja, 32 de 35 casos. No caso da utilização do Probe, foram detectados 45 de 53 obtendo sucesso de 84,9%. Quando se fez união do radiofármaco com o azul vital, obteve-se 100% dos resultados, ou seja, 53 de 53 casos. Portanto a conclusão foi que a técnica de radiofármaco quando associado com o corante azul patente foi o método de maior sucesso com acurácia (96,8 a 98,1%), com apenas um falso-positivo (XAVIER et al., 2002).

Veronesi et al. (2003) promoveram um estudo contando com 516 pacientes dentro dos critérios de aceitação para rastreamento do LS, divididas em 2 grupos: o de dissecação axilar e o grupo de linfonodo sentinela. As pacientes do estudo foram diagnosticadas com carcinoma de mama invasivo primário com tumor menor ou igual a 2 cm de diâmetro. O grupo de dissecação axilar contava com 257 pacientes e o grupo linfonodo sentinela com 259 pacientes; destas 410 foram submetidas a uma injeção de Tc99m com radioatividade de 5 a 10 MBq e solução coloidal de albumina humana de partículas de 50 a 200 nanômetros (nm) em 0,2ml de soro fisiológico na noite antecedente a cirurgia e as outras 106 pacientes no dia da cirurgia,

com injeção peritumoral em lesões profunda e injeção subdérmica quando a lesão era superficial. Em todas as pacientes foi realizada a biópsia de LS e após a biópsia elas foram submetidas à quadrantectomia ou mastectomia de acordo com a necessidade diagnosticada pelo cirurgião. Imagens anterior e antero-posterior foram realizadas por cintilografia da mama, no grupo de dissecação axilar. Durante a cirurgia foi utilizada a sonda, ou seja, o “Probe” e de acordo com o a detecção do linfonodo sentinela esse era mandado para o exame de congelação junto com o tumor ressecado para determinação da conduta cirúrgica. Foram identificados linfonodos em todos os níveis de Berg. O resultado para o grupo designado linfonodo sentinela (259 pacientes), 92/92 tiveram LS positivos com exatidão de 100%. No grupo dissecação axilar (257 pacientes), 83 de 91 pacientes foram diagnosticadas com LS positivo com sensibilidade de 91,2%. Resultando assim 96,9% de exatidão e sensibilidade de 100%. Houve taxa de falso negativo de 8,8%, ou seja, 8 de 91 LS para o grupo dissecação axilar. Ao se avaliar o índice de sobrevida das pacientes, não foram observadas diferenças para os grupos, mas o grupo LS teve uma melhor sobrevida sem presença de doença metastática em relação ao grupo dissecação axilar. Quanto à recuperação, o grupo LS também obteve melhores resultados, já que a internação após o procedimento foi de 2,1 dias para o grupo LS e 4,3 para o grupo de dissecação axilar e em relação à sequelas, o grupo LS não sofreu sequelas, diferente do grupo dissecação axilar.

Piato et al. (2003) realizaram um estudo com 45 pacientes diagnosticadas com carcinoma invasor de mama não palpável, dentro do critério de aceitação para a pesquisa do LS. Eles utilizaram a técnica ROLL para detectar as lesões não palpáveis e juntamente o LS, com a técnica de injeção de Dextran 70 marcado por Tc99m com atividade de 0,4 mCi, guiada por ultra-sonografia ou mamografia, utilizando gama-câmara com colimador de baixa energia de 140 keV e Probe. Após a injeção do radiofármaco realizaram uma linfocintilografia com gama-câmara convencional e as imagens foram adquiridas com tempos de 180 a 300 segundos por projeção com incidências anterior, oblíqua-anterior e perfil no pré-operatório foi utilizado o Probe para identificar os pontos de maior contagem, servindo para identificar o LS, tanto para guiar o local da lesão primária. Em 21 pacientes foi realizada dissecação axilar independente do diagnóstico do LS e nas outras 24 pacientes só houve necessidade de dissecação axilar quando o LS foi positivo para metástases. Os resultados foram os seguintes: falha em 4 casos em relação ao estudo do LS devido a idade das pacientes que era superior a 65 anos. Com sucesso de 93% no índice de acurácia; para o exérese do tumor o tempo estimado foi de 25 minutos e para a biópsia de LS o tempo foi de 30 minutos.

Para a localização da lesão não foi apresentada dificuldades pela técnica ROLL, já a exérese do LS apresentou dificuldades quando sua localização era de maior profundidade.

Oliveira et al. (2004) realizaram um estudo que contava com 57 casos, submetidos a biópsia de LS, separados em grupo A, com 25 pacientes e grupo B, com 32 pacientes. No grupo A as pacientes foram submetidas à linfadenectomia axilar e quadrantectomia, indiferente do resultado do LS e no grupo B esses procedimentos eram realizados apenas quando o LS foi positivo para metástases. Os métodos foram uma linfocintilografia com injeção de fitato marcado com Tc99m com radioatividade de 0,6 a 1,0 mCi (22,2 a 37 MBq). No grupo A, foi realizada uma injeção peritumoral e no grupo B, a injeção foi periareolar em quatro pontos independente do local da origem do tumor ou presença de cicatrizes prévias, a partir disto prosseguiu-se para a linfocintilografia com imagens estáticas anteriores, oblíqua anterior e lateral de 15 e 90 minutos após injeção do fármaco e o Probe, para verificar radiação de fundo. Quando localizado, o LS foi ressecado e enviado para fazer “imprint” citológico; nesta etapa foram corados de azul com toluidina e hidratados, posteriormente as peças eram fixadas em formol a 10% e processadas em parafina para coloração com hematoxilina e eosina. Tiveram como resultados a identificação de 88% de LS no grupo A e no grupo B o índice de identificação foi 96%; só houve um caso em que não foi identificado o LS em nenhuma das técnicas, porque a paciente era obesa. O bom desempenho dos resultados deste trabalho em relação aos pioneiros da técnica está relacionado à curva de aprendizagem dos cirurgiões e não quanto à técnica da injeção, apesar de 41% das pacientes apresentarem cirurgia prévia com a técnica de injeção periareolar, foi possível identificar o LS sem dificuldades técnicas.

Boff et al. (2005) realizaram uma pesquisa em que consistiu em analisar 173 prontuários de pacientes que realizaram biópsia de linfonodo sentinela (BLS), dentro dos parâmetros aceitos para realizar a pesquisa do LS. Utilizaram como critérios para realizar os estudos as pacientes que tinham as seguintes condições: tumor primário de mama T1 ou T2 menor que 3 cm e axila clinicamente negativa, não podendo ter feito tratamento com quimioterapia ou radioterapia; sem linfadenectomia axilar prévia e também sem reações alérgicas ao corante azul patente e não ser gestante. O método utilizado para tal estudo foi, injeção de corante azul patente em região peritumoral, com massagem de 5 a 10 minutos no local da injeção prosseguindo para a incisão axilar entre os músculos peitoral maior e grande dorsal. Após a incisão verificou-se o vaso linfático corado de azul foi localizando o linfonodo sentinela. O mesmo foi dissecado e enviado para exame laboratorial transoperatório por congelamento, sendo o tumor ressecado, quando a análise patológica do LS era positiva para

metástase (esvaziamento axilar). Quando negativa apenas finalizava-se o procedimento da cirurgia. Os resultados obtidos foram que 32 pacientes passaram pela BLS com dissecação axilar, devido pertencerem à curva de aprendizado, porém destas, 29 tiveram LS identificados com índice de identificação de 90,6%; das 29 pacientes, 7 estavam com metástase identificada na análise laboratorial ou seja amostra anatomopatológica com confirmação histológica em parafina. O histopatológico mostrou que 3 destas tinham apenas o LS comprometido e que as outras 4 estavam com mais linfonodos comprometidos. Em 22 casos o resultado foi negativo para metástases, salvo 1 caso onde se encontrou metástase de nível III de Berg, assim resultando em 3,4% o índice de falso-negativo e as outras 141 pacientes passaram apenas por BLS com 100% de identificação para este grupo. O método demonstrou uma sensibilidade de 87,5%, especificidade de 100%. Das 173 pacientes estudadas, ocorreu identificação de LS em 170 dos casos, ou seja, nível de identificação de 98,2%. Em 3 casos ocorreu reação alérgica, resultando índice de complicação de 2,3%, quanto ao corante azul patente. Então eles concluíram que os resultados são satisfatórios, por estarem entre os valores desejados da curva de aprendizado, mas há de se constatar que a experiência cirúrgica é imprescindível para o sucesso do procedimento.

De acordo com Thompson et al. (2008) realizaram pesquisa com 236 pacientes classificadas com carcinoma in situ, em níveis de T1 a T4, utilizando injeção intraoperatória de Tc99m com 1mCi de atividade, marcado com enxofre coloidal não filtrado em região subareolar; também foi utilizado o corante azul vital, aplicado na região subareolar. Neste procedimento as pacientes receberam anestesia local, devida a injeção ser intraoperatória. Não foram realizadas linfocintilografias convencionais nas pacientes, após biópsia do LS e as pacientes foram submetidas à tumorectomia ou quadrantectomia. Como resultados obtiveram 96% de identificação e concluíram que a técnica com injeção intraoperatória é menos dispendiosa, pois obtiveram uma economia de 1.240 US\$. Não houve erros técnicos devido ao atraso da injeção e realização do procedimento, o mesmo ainda é menos doloroso já que conta com anestesia para a injeção. Os pesquisadores indicam a técnica, pois tem bom custo-benefício, menos laboriosa e de boa identificação.

Stell et al. (2009) compararam a técnica de injeção intraoperatória e pré-operatória, o estudo contou com 214 pacientes no total de 215 procedimentos, devido a um caso onde o câncer de mama era bilateral. Houve divisão de pacientes em grupo (técnica intraoperatória) que contou com 112 casos e grupo (técnica pré-operatórias) com 102 casos. Utilizou-se Tc99m marcado com enxofre coloidal filtrado, com 500 µCi de atividade, sendo injetado em região periareolar e corante azul vital em região subareolar e peritumoral concomitantemente,

após anestesia. No grupo técnica intraoperatória foram identificados LS em 106/112 casos, com índice de 93% de identificação e no grupo técnica pré-operatória, foram identificados 96/102 com taxa de identificação de 94,1% de identificação e acurácia de 100%, pois não houve LS falso- negativo.

Vieira et al. (2012) realizaram um estudo com duas pacientes diagnosticadas com câncer de mama, uma com 29 anos e a outra com 53 anos. A paciente com 29 anos (caso 1) foi diagnosticada com carcinoma de mama ductal invasivo, tamanho de 1,7cm e margens comprometidas; ao exame físico observou-se que a mesma tinha incisão no quadrante superointerno e axila livre clinicamente. Neste caso o método utilizado foi cirurgia radioguiada e corante azul patente. No dia anterior à cirurgia, foi realizada linfocintilografia convencional com projeções anterior e lateral com injeção de 1,0 mCi de fitato marcado por Tc99m, em dois pontos periareolares dos quadrantes superiores da mama, o diagnóstico da linfocintilografia constatou que havia migração do radiofármaco para apenas um linfonodo intramamário e que não havia migração para os linfonodos axilares. No dia da cirurgia o corante azul patente foi injetado 15 minutos antes do procedimento cirúrgico, sendo aplicado em região retroareolar. Durante o procedimento foram corados 3 linfonodos axilares que não foram identificados na linfocintilografia e um 1 linfonodo intramamário. O exame anatomopatológico intraoperatório revelou que havia doença metastática apenas no linfonodo intramamário, quanto ao carcinoma, a análise revelou que havia comprometimento vascular sanguíneo, porém sem comprometimento linfático.

Depois da quadrantectomia e rastreamento de LS a conduta médica foi realizar uma linfadenectomia complementar, totalizando 20 linfonodos retirados, destes, somente 1 estava comprometido. A paciente foi encaminhada para quimioterapia, radioterapia adjuvante e hormonioterapia. Durante o acompanhamento de 31 meses não houve suspeita e evidências da doença. A paciente de 53 anos (caso 2) era assintomática, mas exames de mamografia, ultrassonografia e biópsia diagnosticaram carcinoma ductal invasivo em mama esquerda, o procedimento para rastreamento do LS foi o mesmo utilizado no caso 1, sendo este procedimento, protocolo para rastreamento de LS do hospital; a conduta médica para esta paciente foi quadrantectomia do quadrante superoexterno, marcação do nódulo com fio metálico e pesquisa do LS, a realização do protocolo para LS utilizando a cintilografia totalizou 1 LS intramamário e 2 LS axilares. Na linfocintilografia intraoperatória durante quadrantectomia identificou 3 LS destes apenas um foi corado pelo corante azul patente e o LS intramamário foi identificado apenas pelo gama probe. Pelo exame anatomopatológico não houve presença de metástase axilar, já no LS intramamário houve presença de metástase

com perfuração da cápsula ganglionar e devido esta metástase realizou-se esvaziamento axilar ipsilateral. Depois do esvaziamento o estudo anatomopatológico revelou metástase em 3 dos 18 linfonodos com infiltração capsular. A conduta terapêutica para esta paciente foi quimioterapia, radioterapia adjuvante, hormonioterapia, durante o acompanhamento de 25 meses não houve recidiva (VIEIRA et al., 2012).

2.11 Pesquisa na literatura sobre linfonodo sentinela para cadelas

Pinheiro et al. (2003), realizaram um estudo com 17 cadelas sem raça definida (SRD) a fim de identificar o LS da região subareolar da mama. Os pesquisadores usaram os pares de mama anterior e/ou posterior, destas, 13 mamas foram excluídas por problemas técnicos totalizando 55 mamas estudadas. Utilizam corante Azul Patente V (a 2,5% - 0,5 ml) e Tc99m em 0,8ml de fitato com 0,8 mCI, em cada área analisada, o radiofármaco era injetado em 4 pontos da região areolar da mama a ser estudada, com 2 horas de antecedência ao estudo, já o corante Azul Patente era injetado na região subpapilar 15 minutos antes do estudo. Com o Probe identificavam a região da injeção do radiofármaco e o possível sítio de drenagem linfática. No ponto dito quente realizavam uma incisão e a partir deste ponto verificavam a região corada de azul. Quando identificado o LS corado, realizava exerése e após este procedimento realizavam a hemostasia e fechavam o local. Eles constataram que das 37 mamas em que se utilizou radiofármaco mais Azul Patente foram identificados 35 linfonodos corados e 2 não corados, mas todos os linfonodos foram identificados pelo Probe devido a atividade radioativa presente. Em 11 mamas onde se utilizou apenas o radiofármaco, 10 LS foram identificados; das 7 mamas em que se utilizou apenas o corante Azul Patente, 5 LS foram identificados. Eles concluíram que dos 44 linfonodos que foram corados, 40 foram identificados dando um índice de identificação de 90,9%. Já os 48 linfonodos em que se utilizou o radiofármaco, 47 foram identificados, com índice de 97,9% de identificação. Das 37 mamas em que se associou os métodos, 2 linfonodos não foram corados mas foram identificados pelo Probe com resultado de 100%. O desempenho do radiofármaco foi positivo em relação ao Azul Patente, porém não houve diferença significativa dos métodos, mas sim uma boa avaliação dos mesmos no estudo em análise.

Vasques (2010) realizou uma pesquisa para sua dissertação de mestrado com objetivo de verificar se incisões de biópsias prévias alteram os resultados em cadelas, já que em

mulheres muitos cirurgiões não realizam a biópsia de LS em estudos se a mesma tiver biópsia prévia, pois argumentam que incisões prévias no quadrante superior externo (QSE) interferem nos resultados das pesquisas. Este estudo contou com 40 mamas torácicas craniais de 23 cadelas adultas (SRD), associando o método da linfocintilografia intra-operatória com corante azul patente para pesquisa de LS para estadiamento axilar, utilizando Tc99m marcado com fitato com atividade menor que 0,5mCi e corante azul patente Guerbet 2,5%. No dia da cirurgia era injetado o fitato marcado com Tc99m com injeção intradérmica subareolar, então se fazia uma massagem de 2 minutos para migração do radiofármaco para a cadeia linfática, após 5 minutos media-se a contagem com o gama probe, então se realizava uma incisão para-areolar no quadrante superior externo (QSE) da mama. Feita a incisão realizava-se hemostasia local e injetava-se o corante azul patente no ponto medial da margem cirúrgica e então se realizava uma massagem com gases cirúrgicos, a fim de transportar a substância até o LS. Após 5 minutos utilizava-se o probe para fazer a contagem in vivo, localizando o ponto de maior radiação, realizava-se a biópsia do LS. Das 23 cadelas, sendo 46 mamas, foram utilizadas somente 40 mamas por critérios de exclusão. A taxa de identificação do LS utilizando a técnica do radiofármaco subareolar foi de 95% (38/40), quando se utilizou a técnica do corante azul patente injetado na borda superior da incisão, a taxa foi 82% (33/40) de identificação e quando se analisou a taxa de identificação, quando realizadas incisões prévias no QSE pela associação dos métodos, obteve-se 95% (32/33). Conclui-se que nas cadelas, diferente das mulheres, as incisões prévias no QSE não interferiram significativamente na biópsia de LS, quando o corante azul patente era injetado na margem da incisão.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Material

Foi realizado um trabalho de revisão bibliográfica na área de medicina humana e veterinária referente aos últimos 10 anos, que constou de revisão de literatura de artigos científicos, materiais eletrônicos, livros e imagens.

3.2 Métodos

Através destes materiais foram coletadas informações para concluir a pesquisa e chegar às considerações finais.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O rastreamento do LS tem importância no acompanhamento e predição de um bom prognóstico no câncer de mama e outros tipos de cânceres, visto que no câncer de mama pode-se privar a paciente de sequelas traumáticas ainda maiores, como por exemplo, uma linfadenectomia axilar, que poderá prosseguir com linfedemas, seromas, imobilidade dos membros superiores, salvo quando houver diagnóstico precoce do câncer de mama e rastreamento do linfonodo sentinela com a descoberta da doença, impedindo a necessidade de medidas terapêuticas menos ofensivas. Com a pesquisa do LS pode-se analisar se a doença está “controlada”, ou seja, se a mesma não prosseguiu para uma metástase locorregional ou para outras partes do corpo através da linfa. Para um bom prognóstico é necessário que não ocorra altas contagens pela absorção do radiofármaco pelos tecidos e também que não ocorra, coloração das vias linfáticas e/ou linfonodos; logo quando houver presença de ductos linfáticos e/ou linfonodos coloridos e altas contagens, devido captação do radiofármaco pelo tecido em estudo, haverá possíveis indícios de um prognóstico menos favorável já que altas contagens e coloração dos ductos linfáticos podem evidenciar metástases ou micrometástases (TASMUTH et al., 1996).

4.1 Protocolos para identificação do linfonodo sentinela em mulheres

Para a identificação dos LS os autores utilizaram a linfocintilografia convencional como diagnóstico prévio para o LS para encaminhamento do rastreamento do LS. Xavier et

al. (2002), Veronesi et al. (2003), Piato et al. (2003), Oliveira et al. (2004) e Vieira et al. (2012) realizaram imagens estáticas pré-cirúrgicas, para analisar contagens nos linfonodos axilares e também intramamários como no caso de Vieira et al. (2012). A partir disto as pacientes foram encaminhadas à pesquisa do LS e as imagens realizadas de acordo com os protocolos pelos autores. A técnica utilizada pelos autores foi respectivamente: 2 ântero-posteriores e 1 lateral; 1 anterior e 1 oblíqua anterior; 1 anterior, 1 oblíqua anterior e 1 lateral e 1 anterior e outra lateral não sendo observado diferenças nos resultados quanto a aquisição das linfocintilografias. Entretanto Thompson et al. (2008) e Stell et al. (2009) não utilizaram linfocintilografias pré-cirúrgicas, pois o método da aquisição da contagem dos LS era somente intraoperatória, devido as pacientes receberem a injeção do radiofármaco após indução anestésica, pouco antes do início da cirurgia e Boff et al. (2005) não utilizaram linfocintilografia, já que utilizaram apenas o azul patente em suas pesquisas.

4.2 Radiofármacos e corante azul patente (vital)

Constatou-se nessa revisão bibliográfica que vários protocolos para detecção do LS em mulheres com câncer de mama são utilizados, todas elas tem por base o Tc99m mais um fármaco que pode ser o Dextran (70 ou 500), solução de albumina coloidal, fitato ou enxofre coloidal e ainda a técnica do azul patente ou azul vital, cuja nomenclatura varia de acordo com cada autor e/ou fabricante do produto. Em quase todos os estudos foi alcançada exatidão superior a 90%, com exceção de Oliveira et al. (2004), no grupo A onde as mulheres realizavam a linfadenectomia axilar indiferentemente do resultado do LS e obtiveram como resultados a identificação de 88% de LS.

De acordo com Schwartz et al. (2002) a efetividade do método para biópsia do LS está absolutamente relacionada com a curva de aprendizado, esta envolve a toda a equipe médica, mas principalmente os cirurgiões que precisam ter prática no método realizado para bons resultados. Quando se utiliza de um protocolo com técnicas de injeção do radiofármaco, corante azul patente e incisão que resulte em taxas de identificação acima de 90% e índice de falso-negativos menor que 5%, então se poderá extinguir a utilização da dissecação axilar ou linfadenectomia axilar, porém se o rastreamento do LS não atingir esses parâmetros em seus resultados, a melhor conduta médica a seguir é submeter a paciente a um esvaziamento axilar, mesmo sem diagnóstico de positividade para metástases, por meio de exames laboratoriais,

privando-a de uma futura metástase. Isso se deve ao fato que se esses índices não forem alcançados, perde-se a valia de estadiamento axilar e já não se pode contribuir com eficiência no prognóstico do câncer de mama.

Stell et al. (2009) e Thompson et al. (2008) utilizaram enxofre coloidal em suas pesquisas. O número de amostra dos autores foram quase equiparadas com pequena diferença de 22 casos a menos para Stell et al. (2009,) que ainda dividiu os casos em estudo em dois grupos intraoperatório e pré-operatório. A técnica de injeção dos autores foram diferentes para o radiofármaco e o azul patente. Stell et al. (2009) utilizaram a técnica subareolar e peritumoral concomitantemente para a técnica da injeção do azul patente e para o radiofármaco utilizaram a técnica periareolar. Thompson et al. (2008) utilizaram a técnica do azul patente e radiofármaco por injeção subareolar. Em ambos os estudos os resultados foram superiores a 90%, sendo os resultados de Thompson et al. (2008) superior a 96% de identificação.

Xavier et al. (2002), Stell et al. (2009) e Thompson et al. (2008) associaram a técnica do radiofármaco e azul patente enquanto Piatto et al. (2003), Veronesi et al. (2003) e Oliveira et al. (2004) utilizaram somente o radiofármaco. Em todos os estudos a detecção do LS foi superior a 90%, porém nos trabalhos onde as técnicas foram associadas, a identificação foi superior a 96%, chegando a 100%.

Quanto as partículas dos coloides utilizados para a pesquisa do LS temos que Veronesi et al. (2003) utilizaram solução coloidal de albumina humana de 50 a 200 nm e Xavier et al. (2002) utilizaram Dextran 500 com tamanho entre 20 a 36 nm, estando de acordo com Buchpiguel (2004) que afirma que as partículas de 2,5 a 1.000 nanômetros (nm) têm maior facilidade de drenagem pelo sistema linfático pois facilita a ação fagocitária. As partículas maiores que 1000 nm tornam a drenagem linfática mais lenta, retendo as partículas por períodos mais longos no sítio tumoral, porém quando muito pequenas podem se dispersar durante o trajeto fazendo com que essas partículas escapem do linfonodo primário e se concentrem em linfonodos secundários e terciários, este fenômeno é controverso, sendo considerado positivo ou negativo, se considera positivo quando a identificação de mais linfonodos diminui a taxa de falso-negativos.

Boff et al. (2005) utilizaram apenas o azul patente sem radiofármaco. A injeção era peritumoral e foram analisados 173 prontuários e destes 32 foram destinados ao grupo dissecação axilar onde obtiveram 29/32 de LS detectados, ou seja, 90,6% de identificação com apenas 3,4% de falso-negativos. No grupo onde foi feita a biópsia de LS, 141/141 LS foram identificados, ou seja, 100% de identificação. Os resultados dos autores apresentaram uma

especificidade de 100%. Estes valores são aceitáveis, pois houve uma taxa de identificação de 90% ou superior a isto e índice de falso-negativo foi menor que 5%, recomendado por Schwartz et al. (2002). Os resultados destes autores são melhores que os de Giuliano et al. (1994), que foram os precursores da técnica com azul patente isolado pois obtiveram resultados satisfatórios, mas sem discrepância nos valores entre si, 100% de especificidade contra 96% para Giuliano et al. (1994). Além dos mesmos índices obtidos pelos autores que utilizaram radiofármaco existe a vantagem de que nessa técnica as paciente equipe profissional não foram submetidas à radiação. Tem como desvantagem o fato que a equipe médica requer experiência nesse tipo de cirurgia para obter bons resultados.

4.3 Dose de radiação e área de aplicação do radiofármaco

Em relação às doses de radiação utilizadas no rastreamento do LS, observou-se que foram bastante variáveis: Veronesi et al. (2003) utilizaram radioatividade de 0,135 a 0,270 mCi, Vieira et al. (2012) e Thompson et al. (2008) utilizaram 1,0 mCi de radioatividade, parecido com Oliveira et al. (2004) que utilizaram 0,6 a 1,0 mCi de radioatividade; Piatto et al. (2003) utilizaram 0,4 mCi e Stell et al. (2009) 500 μ Ci. Xavier et al. (2002) não indicaram o quanto de radioatividade foi utilizada em seus estudos. Constata-se que as doses de radiação utilizadas são baixas e isso pode ser explicado pelo local utilizado para a injeção do radiofármaco.

De acordo com Buchpiguel (2004) a injeção peritumoral permite utilizar menores volumes e doses de radiofármaco como observado nos protocolos de Veronesi et al. (2003), Oliveira et al. (2004) quando no grupo A e Piatto et al. (2003).

Vieira et al. (2012) assim como Stell et al. (2009) e Oliveira et al. (2004) no grupo B utilizaram a injeção do radiofármaco periareolar, segundo Buchpiguel (2004) essa é de qualidade equiparada à injeção peritumoral e a injeção subdérmica, porém não pode ser utilizada em lesões não palpáveis e profundas como a peritumoral, contudo é considerada a melhor técnica de injeção quando relativo aos LS axilares, não sendo uma técnica indicada para visualização de linfonodos mamários da cadeia linfática interna, quanto a doses de radiação as técnicas se equivalem não havendo diferenças significativas entre peritumoral e periareolar. Isso é confirmado nos resultados de Stell et al. (2009) que obtiveram 100% de exatidão, sem falso-negativos e no caso de Oliveira et al. (2004) obtiveram 96% de

identificação 31/32 casos. Porém a afirmação de Buchpiguel (2004) no caso de Vieira et al. (2012) apresenta uma contrariedade, já que o autor afirma que a técnica não é eficiente para LS intramamários. Contudo Vieira et al. (2012) obtiveram a identificação de 3 LS no caso 1, com a técnica do radiofármaco periareolar, sendo identificado destes 1 LS intramamário. De acordo com Shen et al. (2004) nos casos em que há presença do LS intramamário positivo, pode ocorrer metástases na margem de 81% para os linfonodos axilares. Sendo este um valor preditivo de alta significância no prognóstico do câncer de mama, pois este alto índice pode prever uma susceptibilidade à metástases regional e/ou distantes no corpo via sistema linfático, já que a anatomia pode ser um veículo para ocorrência da doença em outras partes do corpo. Ao estudar a anatomia linfática, observa-se que os vasos eferentes dos linfonodos paraesternais unem-se com o tronco broncomediastinal, podendo assim haver uma metástase para o pulmão ou até mesmo para o fígado.

4.4 Conduta terapêutica

A importância da conduta terapêutica está intimamente correlacionada com a qualidade de vida das pacientes, já que quando o resultado do LS for negativo não haverá necessidade de submeter a paciente a um esvaziamento axilar, preservando assim a estética e diminuindo a morbidade de membros superiores após procedimentos mais ofensivos como no caso da linfadenectomia axilar e mastectomias, fazendo com que essas pacientes também não sofram com danos psicossociais principalmente em relação à estética de seu corpo. Porém quando o LS for positivo o mais indicado é submeter a paciente a linfadenectomia axilar, na tentativa de se alcançar uma maior taxa de sobrevida livre de doença, sem ocorrência de futuras metástases regionais ou à distância por causa de linfonodos comprometidos, mesmo que esta conduta possivelmente venha a provocar alguma sequela em relação aos membros superiores.

4.5 Protocolos para identificação do linfonodo sentinela em cadelas

Para a detecção do LS no câncer de mama em cadelas foram encontrados apenas 2 artigos provenientes de trabalhos experimentais. Provavelmente a escassez bibliográfica pode estar relacionada ao fato de que em cadelas diagnosticadas com câncer de mama, o procedimento padrão a ser realizado é a remoção da cadeia mamária, uma vez que elas não sofrem com problemas estéticos como as mulheres. Contudo esses estudos em cadelas, muito contribuem para os avanços na medicina humana, quando relacionado ao câncer de mama em mulheres.

Os autores (Pinheiro et al., 2003 e Vasques, 2010) utilizaram como protocolo o fitato marcado com Tc99m + corante azul patente. A diferença entre as técnicas se deu na forma de aplicação do radiofármaco e dos corantes nas mamas das cadelas. Os resultados de Pinheiro et al. (2003) foram satisfatórios principalmente quando associou-se os métodos, obtendo 100% de identificação. Para Vasques (2010) os resultados foram satisfatórios, quando utilizaram o radiofármaco isoladamente atingindo 95% de identificação, entretanto quando utilizou apenas a injeção do azul patente na borda superior da incisão, obteve-se 82% de identificação, que é abaixo do desejado, segundo Schwartz et al. (2002). Esses resultados não diferem do obtido por Oliveira et al. (2004) em mulheres que utilizaram o mesmo radiofármaco.

Vasques (2010), afirma em seus resultados que a presença de cicatrizes prévias não interfere no rastreamento do LS em cadelas como interferem em biópsias de rastreamento do LS em mulheres. Na verdade o que foi observado é que no caso do radiofármaco não houve diferença, mas no caso do corante azul patente houve interferência assim como ocorre em mulheres, contudo os resultados de biópsia de LS, presentes na revisão de literatura deste trabalho em mulheres que apresentavam cicatrizes prévias apresentaram melhores resultados em relação á biópsia de LS em cadelas.

Observa-se que há diferença nos protocolos utilizados pelos autores na pesquisa do LS no câncer de mama em mulheres e cadelas, sendo que cada um segue o protocolo utilizado pela instituição onde se realiza o estudo, ou mesmo ou por uma opção dos cirurgiões e equipe envolvida para obtenção de bons resultados com uma exatidão e especificidade dos métodos o mais confiável possível.

5 CONCLUSÕES

Para o rastreamento dos LS foi utilizada a linfocintilografia convencional e intraoperatória e para guiar a injeção de radiofármaco em lesões profundas, utiliza-se a técnica de ROLL.

Todas as técnicas têm como base o Tc99m e a associação de um fármaco que pode ser o Dextran (70 ou 500), solução de albumina coloidal, fitato ou enxofre coloidal e ainda a técnica do azul patente ou azul vital.

Recomenda-se a associação da linfocintilografia da mama com o azul patente para os diferentes protocolos de rastreamento do LS, resultando em uma melhor exatidão dos métodos, porém observa-se que o uso do azul patente isoladamente, tem por vantagem a não utilização de radiação ionizante nas pacientes, porém o sucesso deste método está associado com uma boa curva de aprendizado dos cirurgiões para uma exatidão confiável para este método.

Os resultados obtidos para detecção de LS em cadelas não difere dos obtidos para as mulheres.

REFERÊNCIAS

ALBERTINI, J.J. et al. Lymphatic Mapping and Sentinel Node Biopsy in the Patient With Breast Cancer. **JAMA**, v.276, n.22, p.1818-1822, Dec. 1996.

BERG, J.W. The Significance of Axillary Node Levels in the Study of Breast Carcinoma. **Cancer**, v.8, n.4, p.776-778, March 1955. Disponível em: <[http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142\(1955\)8:4%3C776::AID-CNCR2820080421%3E3.0.CO;2-B/pdf](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142(1955)8:4%3C776::AID-CNCR2820080421%3E3.0.CO;2-B/pdf)>. Acesso em: 07 ago. 2012.

BLACKHURST, KRISTI et al. Métodos Diagnósticos e Terapêuticos Adicionais. . In: BONTRAGER, KENNETH L.; LAMPIGNANO, JOHN P. **Tratado de Posicionamento Radiográfico e Anatomia Associada**. 7.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. Cap.23, pag.777-803.

BOFF, M.I. et al. Biópsia de Linfonodo-Sentinela em Câncer de Mama – Experiência Pessoal. **Revista da AMRIGS**, v.50, n.3, p.211-216, set. 2006. Disponível em: <<http://www.amrigs.com.br/revista/50-03/ao03.pdf>>. Acesso em: 03 ago. 2012.

BOYLE, P. Current Situation of Screening for Cancer. **European Society for Medical Oncology**, p.189-198, 2002. Disponível em: <http://www.coinet.com.br/biblioteca_pdf/3%20%20Current%20situation%20of%20screening%20for%20cancer.pdf>. Acesso em: 06 ago. 2012.

BRAGULLA, H.; KÖNIG, H.E. Glândula mamária nos animais domésticos (Mamma). In: KÖNIG H.E., LIEBICH H.G. **Anatomia dos Animais Domésticos: Texto e atlas colorido**. Vol.2 – Órgãos e sistemas. Porto Alegre: Artmed, 2004. p.335-343.

BUCHPIGUEL, C.A. Controvérsias e avanços técnicos na detecção do linfonodo sentinela. **Radiol. Bras.**, v.37, n.4, p.3-5, 2004.

CABANAS, R.M. An Approach for the treatment of Penile Carcinoma. **Cancer**, v.39, n.2, p.456-466, Feb 1977. Disponível em: <[http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142\(197702\)39:2%3C456::AID-CNCR2820390214%3E3.0.CO;2-I/pdf](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142(197702)39:2%3C456::AID-CNCR2820390214%3E3.0.CO;2-I/pdf)>. Acesso em: 14 ago. 2012.

CARRILO, M. J. et al. Mamografia e Densitometria Óssea. In: BONTRAGER, K.L.; LAMPIGNANO, J.P. **Tratado de Posicionamento Radiográfico e Anatomia Associada**. 7.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. Cap.17, p.561-587.

DANGELO J.G.; FATTINI C.A. Sistema Genital Feminino. In:____. **Anatomia Humana Sistêmica e Tegumentar**. 3.ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2007. Cap.13, p.189-198.

DANGELO J.G.; FATTINI C.A. Tórax. In:____. **Anatomia Humana Sistêmica e Tegumentar**. 3.ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2007. Cap.21, p.541-596.

DELOUIS, C.; RICHARD, P.; La Laction. In: Thibault, C.; Levasseur, M.C. **La reproduction chez les mammifères et I' home**. Paris: Marketing, 1991, p.487-514. Il.

DIAL, J. et al. Métodos Diagnósticos e Terapêuticos Adicionais. . In: BONTRAGER, KENNETH L.; LAMPIGNANO, JOHN P. **Tratado de Posicionamento Radiográfico e Anatomia Associada**. 7.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. Cap.23, p.777-803.

DE NARDI, A.B. et al. Prevalência de neoplasias e modalidades de tratamentos em cães, atendidos no hospital veterinário da Universidade Federal do Paraná. **Arch. Vet. Sci.**, v.7,n.2, p.15-25, 2002. Disponível em:
<<http://ojs.c3sl.ufpr.br/ojs2/index.php/veterinary/article/viewArticle/3977>>. Acesso em: 05 out. 2011.

DYCE, K.M. et al. **Tratado de Anatomia Veterinária**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997. p.663.

FILHO, J.C.O. et al. Estudo Retrospectivo de 1.647 tumores mamários em cães. **Pesq. Vet. Bras.**, v.30, n.2, p. 177-185, 2010. Disponível em:
<<http://www.scielo.br/pdf/pvb/v30n2/v30n2a14.pdf>>. Acesso em: 25 maio 2012.

FONSECA, C.S.; DALECK, C. R. Neoplasias Mamarias em Cadelas: Influência Hormonal e Efeitos da Ovário-histerectomia como Terapia Adjuvante. **Ciência Rural**, v.30, n.4, p. 731-735, 2000.

GIULIANO, A.E. et al. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymphadenectomy for Breast Cancer. **Annals of Surgery**, v.220, n. 3, p.391-401, Set 1994. Disponível em:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1234400/pdf/annsurg00055-0187.pdf>> Acesso em: 07 ago. 2012.

GLOBAL. **Global Medical Solutions**. 2012. Disponível em: <http://www.gms-aus.com/catprod_Euro-Probe-II-Gamma-Probe.html>. Acesso em: 5 nov. 2012. II.

GUERRA, M.R. et al. Risco de Câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.51,n.3, p.227-234, 2005.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. Fisiologia Feminina da Gravidez. In:__. **Tratado de Fisiologia Médica**. 11.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2003. Cap.81, p.1011-1024.

INCA. Condutas do Inca/ MS: Câncer de Mama. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.47, n.1, p.9-19, 2001. Disponível em:
<http://www.inca.gov.br/rbc/n_47/v01/pdf/normas.pdf>. Acesso em: 05 ago. 2012.

INCA. Controle do Câncer de Mama - Documento de Consenso. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.50, n.2, p.77-90, 2004. Disponível em:
<http://www.inca.gov.br/rbc/n_50/v02/pdf/NORMAS.pdf>. Acesso em: 05 ago. 2012.

INCA. Tipos de câncer.2012.Disponível em:
<<http://www.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama>>. Acesso em:07 ago. 2012.

JUNIOR, E.S. et al. Anticoncepção hormonal e câncer de mama. **FEMINA**, v.39, n.4, p.231-235, 2011. Disponível em :

<http://www.febrasgo.org.br/arquivos/femina/Femina2011/abril/Femina-v39n4_231-235.pdf>. Acesso em: 24 jun. 2012.

KRAG, D.N. et al. Surgical Resection and Radiolocalization of the Sentinel Lymph Node in Breast Cancer Using a Gamma Probe. **Surgical Oncology**, v.2, p.335-340, 1993.

LIMA, I. Drenagem Linfática Contra-Indicação e indicação. Disponível em: <http://www.iracematerapiaholistica.blogspot.com.br/2011_03_01_archive.html>. Acesso em: 27 ago.2012. Il.

MEDX. **Nuclear Imaging Products**.2012. Disponível em: <http://www.medx-inc.com/ge_mg.html>. Acesso em: 05 nov. 2012. Il.

MISDORP, W. Tumors of the mammary gland. In: MEUTEN, DONALD J. **Tumors in Domestic Animals**. 4 ed. United States of America: Iowa States Press, 2002. Cap.5, p. 575-606.

MOLINA, L. et al. Análise das Oportunidades de Diagnóstico Precoce para as Neoplasias Malignas de Mama. **Rev Assoc Med Bras.**, v.49, n.2, p. 185-190, 2003. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ramb/v49n2/16215.pdf>>. Acesso em: 20 ago. 2012.

NAMJOSHI, MANJUSHA et al. Métodos Diagnósticos e Terapêuticos Adicionais. In: BONTRAGER, KENNETH L.; LAMPIGNANO, JOHN P. **Tratado de Posicionamento Radiográfico e Anatomia Associada**. 7.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. Cap.23, p.777-803.

NETTER, F.H. Glândula Mamária. In:____. **Atlas de Anatomia Humana**. 4.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. p.182. Il.

NÓBREGA, ALMIR I. DA. Princípios Físicos de RMN.**Técnicas em Ressonância Magnética Nuclear**. 1.ed. São Paulo: Atheneu, 2006. Cap.1, p.1-6.

OLIVEIRA, A.C. et al. Identificação do Linfonodo Sentinela no Câncer de Mama com Injeção Subdérmica Periareolar em Quatro Pontos do Radiofármaco. **Radiologia Brasileira**, v.37, n.4, p.233-237, 2004. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rb/v37n4/v37n4a04.pdf>>. Acesso em: 03 ago.2012.

PIATO, J.R.M. et al. Emprego Concomitante da Localização Radioguiada da Lesão e do Estudo do Linfonodo Sentinela para o Carcinoma Invasor de Mama Não Palpável. **RGBO**, v.25, n°9, p. 655-659, 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032003000900006>. Acesso em: 21 set. 2011.

PINHEIRO, L.G.P et al. 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. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-86502003000600006>. Acesso em: 20 set. 2011.

QUEIROGA, F; LOPES, C. Tumores mamários caninos: pesquisa de novos fatores de prognóstico. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, v.47, n.543, p.119-127, 2002. Il.

REECE, W.O. Reprodução em Mamíferos do Sexo Feminino. In: DUKES, H.H. **Fisiologia dos Animais Domésticos**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. Cap. 39, p.644-669.

RUTTEMAN, G.R. et al. Tumors of the Mammary Gland. In: WITHROW, S.J.; MACEWEN, E.G. **Small Animal Clinical Oncology**. 3. ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2001. p.455-477.

SANTOS, VIVIAN T. **Segmentação de Imagens Mamográficas para Detecção de Nódulos em Mamas Densas**. 2002.112f. Dissertação (Mestrado) - Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Carlos, São Carlos.

SCHWARTZ, G.F. et al. Proceedings of the Consensus Conference on the Role of Sentinel Lymph Node Biopsy in Carcinoma of the Breast, April 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. **American Cancer Society**, v.94, n.10, p.2543-2553, 2002.

SHEN, J. et al. Intramammary Lymph Node Metastases Are an Independent Predictor of Poor Outcome in Patients with Breast Carcinoma. **American Cancer Society**, v.101, n.6, p.1330-1337.

SLATTER, D. et al. **Manual de Cirurgia de Pequenos Animais**. 2.ed. São Paulo: Editora Manole, 1998.

STELL, V.H. et al. Effect of Intraoperative Radiocolloid Injection on Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients with Breast Cancer. **Ann Surg. Oncol**, v.16, n.8, p.2300-2009. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.1245%2Fs10434-009-0537-y>>. Acesso em: 14 maio 2012.

TASMUT, T. et al. Pain and Other Symptoms During the First Year After Radical and Conservative Surgery for Breast Cancer **British Journal of Cancer**, v.74, p.2024-2031, 1996. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2074824/pdf/brjcancer00028-0174.pdf>>. Acesso em: 30 ago. 2012.

THOMPSON, M. et al. Intraoperative Radioisotope Injection for Sentinel Lymph Node Biopsy. **Annals of Surgical Oncology**, v.15, n.11, p.3216-3221, 2008.

TUNNER-WARWICK, R.T. The lymphatics of the Breast. **Br J Surg.**, v.46, p.574-582, 1959.

URBAN, Cícero de A. et al. Linfonodo sentinela: um novo conceito no tratamento cirúrgico do câncer de mama. **Ver. Col. Bras. Cir.**, p. 216-222, v.28, n. 3, Junho 2000. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-69912001000300011>. Acesso em: 20 ago. 2011.

VASQUES, P.H.D. **A Influência da Incisão Para-Areolar no Quadrante Superior Externo da Mama, na Localização do Linfonodo Sentinela em Modelo Canino**. 2010. 93f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2010.

- VERONESI, U. et al. A Randomized Comparison of Sentinel-Node Biopsy with Routine Axillary Dissection in Breast Cancer. **New England Journal of Medicine**, v.346, n.6, p.546-553, Aug. 2003. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa012782#t=article>>. Acesso em: 07 ago. 2012.
- VIDAL-SICART, S.; OLMOS, R.V. Sentinel Node Mapping for Breast Cancer: Current Situation. **Journal Oncology**, v.12, n.1, p.1-7. 2012. Disponível em: <<http://www.hindawi.com/journals/jo/2012/361341/>>. Acesso em: 03 nov. 2012.
- VIDEIRA, R.S et al. Oncogenes e Desenvolvimento do Câncer. **Arq. Ciên. e Saúde Unipar**, v.6, n.1, p.71-76, abr. 2002. Disponível em: <<http://revistas.unipar.br/saude/article/view/1155/1017>>. Acesso em: 30 ago. 2012.
- VIEIRA, A.V.; TOIGO, F.T. Classificação BI-RADS™: Categorização de 4.968 Mamografias*. **Radiol Bras.**, v.35, n.4, p.205-208, 2002. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rb/v35n4/v35n4a03.pdf>>. Acesso em: 14 ago. 2012.
- VIEIRA, R.A.C. et al. Linfonodo sentinela intramamário comprometido e axila livre. Esvaziamento axilar ou conduta conservadora?. **RBGO**, v.34, n.4, p.1-5, 2012.
- XAVIER, N.L. et al. Detecção do Linfonodo Sentinela em Câncer da Mama: Comparação entre Métodos. **RBGO**, v.24, n. 7, p.479-484, 2002.
- WAGENAAR, D. J. **JPNM Physics**, 1996. Disponível em: <<http://www.med.harvard.edu/JPNM/physics/didactics/basics.html>> Acesso em: 24 nov. 2012. Il.
- WHITE, R.A.S. Tratamento cirúrgico de distúrbios cutâneos específicos. In: SLATTER, D. **Manual de cirurgia de pequenos animais**. 3.ed. Barueri: Manole, 2007. v.1, cap.25, p.339-355. Il.
- ZUCCARI, DEBORA A.P.C. et al. Fisiopatologia da neoplasia mamária em cadelas. **Clínica Veterinária**, n.2, p.50-54, 2001.
- ZUCCARI, DEBORA A.P.C. et al. Fatores Prognósticos e preditivos nas neoplasias mamárias – importância dos marcadores imuno-histoquímicos nas espécies humana e canina - estudo comparativo. **Arquivo Ciência Saúde**, v.15, n.4, p.189-198, out-dez. 2008. Disponível em: <http://www.cienciasdasaude.famerp.br/racs_ol/vol-15-4/IDB%20293.pdf>. Acesso em: 22 out. 2011.

Botucatu, 03 de dezembro de 2012.

Larissa Juliana Guimarães dos Santos

De Acordo:

Profª Drª Rejane de Lima e Silva
Orientadora

Profª Ms. Vivian Toledo dos Santos Gambarato
Coordenadora do Curso de Radiologia

Botucatu, 03 de dezembro de 2012.

Larissa Juliana Guimarães dos Santos

De Acordo:

Profª Drª Rejane de Lima e Silva
Orientadora

Profª Ms. Vivian Toledo dos Santos Gambarato
Coordenadora do Curso de Radiologia

Botucatu, 03 de dezembro de 2012.

Larissa Juliana Guimarães dos Santos

De Acordo:

Profª Drª Rejane de Lima e Silva
Orientadora

Profª Ms. Vivian Toledo dos Santos Gambarato
Coordenadora do Curso de Radiologia