

## USO DE MARCADORES LINFÁTICOS NO RASTREAMENTO DO LINFONODO SENTINELA EM MASTECTOMIA DE CADELAS: REVISÃO

Isabella Gomes de Souza, Fernanda de Castro Stievani.

Universidade do Vale do Paraíba, Avenida Shishima Hifumi, 2911, Urbanova - 12244-000 - São José dos Campos-SP, Brasil, isbellagomesvett@gmail.com, f.stievani@univap.br.,

### Resumo

Diante da alta incidência de tumores mamários em cadelas, e considerando que a maioria dessas neoplasias são malignas e possuem um alto potencial metastático, o mapeamento linfático torna-se fundamental para estabelecer o prognóstico do paciente, assegurar a remoção do linfonodo sentinela e realizar o estadiamento preciso do tumor. Nesse contexto, os marcadores linfáticos desempenham um papel crucial ao delimitar os vasos linfáticos e os linfonodos que drenam o tumor, facilitando o processo de linfadenectomia. Considerando a relevância da marcação linfática, o presente estudo oferece uma análise crítica do uso dos marcadores linfáticos azul de metileno, azul patente e hemossiderina na medicina veterinária, comparando suas aplicações. As bases de dados consultadas para este estudo incluíram SciElo, Google Scholar, PubMed e Science Direct, sendo analisados artigos originais, tanto experimentais quanto clínicos, relevantes sobre o tema.

**Palavras-chave:** Corantes vitais. Linfangiogênese. Linfonodo sentinela. Neoplasias mamárias.

**Área do Conhecimento:** Ciências da Saúde - Medicina Veterinária.

### Introdução

Os tumores mamários são processos neoplásicos frequentes na rotina da medicina veterinária, representando cerca de 50% dos tumores identificados em cães, sendo predominantemente diagnosticados em fêmeas não castradas (Salas et al., 2015). As neoplasias mamárias são caracterizadas como o crescimento anormal das células nas glândulas mamárias e apresentam-se como nodulos de tamanho, consistência e mobilidade variáveis, podendo ser observada em uma única glândula ou múltiplas glândulas simultaneamente (Cassali et al., 2013). Segundo a literatura, os tumores podem ser categorizados como benignos ou malignos, havendo a possibilidade de disseminação, principalmente através da via linfática ou corrente sanguínea, atingindo órgãos como linfonodos regionais, pulmões, fígado, baço, pele, cérebro, ossos e rins (Benavente et al., 2016).

A maioria das neoplasias mamárias são malignas, apresentando um potencial metastático, especialmente em linfonodos regionais. Nesse contexto, o mapeamento linfático é fundamental para estabelecer o prognóstico do paciente e assegurar o sucesso na remoção completa do tumor e do linfonodo sentinela, uma vez que as neoplasias desencadeiam uma reconfiguração linfática, compreendida como linfangiogênese. Considerando isso, o papel dos marcadores linfáticos no mapeamento é delimitar os vasos linfáticos e os linfonodos diretamente relacionados ao tumor, facilitando a linfadenectomia durante a mastectomia (Souza et al., 2013; Slececkx et al., 2014).

A técnica de mapeamento por meio de marcadores linfáticos representa um dos avanços mais significativos nos últimos anos no tratamento de tumores, oferecendo uma técnica mais conservadora e uma maior precisão cirúrgica. O método de marcação dos linfonodos sentinela consiste na administração de corantes vitais peritumorais ou intratumorais. Aplicando corantes vitais, como o azul patente, azul de metileno e hemossiderina durante o pré-operatório essa técnica permite no transoperatório a identificação do sítio de drenagem inicial da neoplasia mamária, possibilitando o esvaziamento seletivo apenas dos linfonodos afetados, evitando assim uma série de complicações associadas ao esvaziamento radical, como linfedema, por exemplo (Pinheiro et al., 2009; Beserra et al., 2016).

Dada a importância da marcação linfática na mastectomia, o presente trabalho visa realizar uma análise crítica sobre o uso de marcadores linfáticos na medicina veterinária, estabelecendo uma comparação entre eles.

## Metodologia

O presente trabalho consiste em uma revisão de literatura sobre os marcadores linfáticos em cadelas. Os marcadores pesquisados foram o azul patente, azul de metileno e a hemossiderina sendo a utilização principalmente durante a mastectomia de cadelas. As bases de dados consultadas foram *SciELO*, *Google Scholar*, *PubMed* e *Science Direct* e foram incluídos na análise artigos originais experimentais e clínicos sobre o assunto. Os dados serão demonstrados por meio de tabelas com os achados dos trabalhos avaliados. As palavras-chave utilizadas foram “*canine mammary tumors*”, “*lymphatic marker*”, “*patente blue*”, “*methylene blue*” e “*hemosiderin*”. Foram incluídos artigos escritos em português e inglês e publicados nos últimos 15 anos.

## Resultados

Foram inicialmente identificados 10 artigos científicos, dos quais, após a análise conforme os critérios de inclusão estabelecidos, selecionou-se 6 publicações acerca do tema. Os resultados apresentados em cada um desses artigos foram sintetizados e organizados na Tabela 1.

Tabela 1: Comparação dos artigos selecionados dos marcadores linfáticos utilizados em cadelas.

Autor	Artigo	Marcador linfático utilizado	Quantidade utilizada por animal	Forma de aplicação	Tempo de espera para início da cirurgia	Reações adversas
Pinheiro et al., 2009.	Hemosiderin. A new marker for sentinel lymph node identification.	Hemossiderina	2,5 mL	Aplicação no plexo linfático subareolar da glândula mamária afetada	10 minutos	Não observada reações adversas
Souza et al., 2013.	Laparoscopic lymphadenectomy in a bitch with breast câncer.	Azul de metileno	1 mL	Aplicação peritumoral	15 minutos	Não observada reações adversas
Beserra et al., 2016.	Metastasis of mammary carcinoma in bitches: Evaluation of the sentinel lymph node technique.	Azul patente 2,5%	2 mg/kg	Via peritumoral intradérmica superficial	5 minutos	Nenhum animal do estudo apresentou reações adversas
Maués et al., 2016.	Uso do corante azul de metileno a 2% na localização do linfonodo axilar em cadelas	Azul de metileno 2%	0,5 mL para cadelas até 15 kg e 1mL acima de 15 kg	Via intradérmica na região periareolar das mamas acometidas	5 minutos	Foram observadas reações alérgicas no ponto de aplicação em dois animais em um grupo de 101 cadelas
Bianchi et al., 2018.	Linfonodo axilar como sentinela de neoplasia mamária em cadelas.	Azul patente 2,5%	Não esclarecido	Via intradérmica	10 minutos	Não esclarecido

Frassy et al., 2018.	Mastectomia total unilateral utilizando mapeamento linfático: comparação entre diferentes técnicas cirúrgicas e marcadores linfáticos.	Azul de metileno 1%	0,5 mL para cadelas até 15 kg e 1mL acima de 15 kg	Aplicação peritumoral	15 minutos	Três dos quatro pacientes apresentaram reações adversas após 8 minutos da aplicação
----------------------	--	---------------------	--	-----------------------	------------	---

Fonte: o autor.

## Discussão

A viabilidade do esvaziamento linfático em pacientes com tumores mamários como um fator relevante para um prognóstico favorável foi inicialmente abordada por Henry François no século XVIII, que descreveu a progressão da doença por vias linfáticas. No século XIX Halsted desenvolveu a técnica de mastectomia total com o esvaziamento dos linfonodos axilares em humanos. (Pinheiro et al., 2003; Maués et al., 2016; Souza et al., 2016). Em continuidade a esses estudos e com a necessidade de aprimoramento das técnicas de ressecção tumoral para aumentar a expectativa de vida dos pacientes, Sappey e Haagensen investigaram o funcionamento da rede linfática regional e a disseminação de metástases através dela. Posteriormente, Cabanas introduziu o conceito de linfonodo sentinela, enquanto Morton e Giuliano avançaram com o mapeamento linfático utilizando marcadores como azul isosulfan e o tecnécio, estudos estes que demonstraram eficácia dos métodos propostos (Pinheiro et al., 2003; Pinheiro et al., 2009).

Os avanços das técnicas, a possibilidade de utilização de outros marcadores e a necessidade de estudos adicionais para avaliar potenciais riscos, motivaram a realização de pesquisas em animais. Essas pesquisas evidenciaram a viabilidade do mapeamento linfático também na medicina veterinária.

A mastectomia permanece como tratamento padrão-ouro para a maioria dos tumores mamários em cadelas, com os marcadores linfáticos desempenhando um papel fundamental permitindo a visualização dos fluxos linfáticos, facilitando a ressecção dos linfonodos sentinelas, além de melhorar a margem cirúrgica da ressecção tumoral (Frassy et al., 2018). Dentre os corantes mais comumente utilizados estão o azul patente e o azul de metileno (Beserra et al., 2016; Frassy et al., 2018). No entanto, uma pesquisa que empregou a hemossiderina (sangue hemolisado) como marcador mostrou resultados promissores (Pinheiro et al., 2009).

O Azul de metileno, um corante básico sintético, foi muito utilizado na medicina humana como marcador linfático, mas seu uso foi posteriormente substituído devido ao seu potencial alergênico. Semelhante a medicina humana, embora os estudos realizados por Souza et al., (2013), Maués et al., (2016) e Frassy et al., (2018), tenham demonstrado resultados positivos quanto à coloração dos linfonodos, três dos quatro estudos relataram reações alérgicas nos locais de aplicação do corante, confirmando o que é observado na medicina humana. Esses dados indicam que, apesar do menor custo financeiro, o azul de metileno apresenta um risco mais elevado de efeitos adversos em comparação com os outros dois corantes avaliados.

Por outro lado, o azul patente, corante desenvolvido especificamente para utilização *in vivo*, demonstrou ser menos alergênico quando comparado ao azul de metileno. Esta menor incidência de reações adversas é evidenciada nos estudos de Beserra et al., (2016) e Bianchi et al., (2018), nos quais não foram observados relatos de reações adversas associadas ao seu uso.

Em relação a eficácia na coloração de linfonodos, o azul patente se mostrou eficiente, conforme relatado por Beserra et al., (2016). Em seu estudo, foram selecionados 41 casos de cadelas com tumor mamário, e em todos os casos, pelo menos um linfonodo foi adequadamente corado de azul, evidenciando a eficiência do corante. Além disso, a marcação de linfonodos em outros sítios de drenagem linfáticas foi observada em 13 animais do estudo, em locais diferentes dos usualmente descritos na literatura. Isso reforça a ocorrência de linfangiogênese tumoral e destaca a importância da coloração dos linfonodos durante as mastectomias, sobretudo devido à possibilidade de

micrometástases em sítios de drenagens que, normalmente segundo a literatura, não seriam incluídos na ressecção.

A hemossiderina é um corante derivado do sangue do próprio paciente, obtido por meio da hemólise do concentrado de eritrócitos obtidos através de alguns processos laboratoriais. Pinheiro et al., (2009) ao realizar a biópsia em duas pacientes, observou um “hematoma” com a aparência de um “caminho” que estava sendo drenado para os linfonodos axilares. Isso levou à hipótese de que algum derivado do sangue, como a hemossiderina, estava sendo capturado por macrófagos e transportado para o sítio de drenagem linfática da axila da paciente. Essa hipótese foi validada em um estudo experimental com seis cadelas, onde todas apresentaram ao menos um linfonodo corado por hemossiderina, resultando em uma coloração marrom. Essa descoberta oferece benefícios a medicina humana e a medicina veterinária, visto que, teoricamente, não causa efeitos adversos como reações alérgicas. No entanto, vale ressaltar que a utilização da hemossiderina requer cuidados rigorosos para evitar a contaminação do material.

### Conclusão

Em suma, os avanços nas técnicas de marcação linfática e o desenvolvimento de novos marcadores têm desempenhado um papel fundamental no aprimoramento do tratamento de tumores mamários, tanto na medicina humana quanto na veterinária.

A mastectomia, quando associada ao uso de marcadores linfáticos, como o azul patente, tem demonstrado eficácia na visualização dos fluxos linfáticos e na melhora das margens cirúrgicas, contribuindo para um estadiamento mais preciso e prognóstico mais favorável para o paciente.

Embora o azul de metileno tenha sido amplamente utilizado na marcação linfática de tumores, seu potencial alergênico o torna menos favorável em comparação ao azul patente, que apresenta menor incidência de reações adversas.

A hemossiderina, um marcador inovador derivado do sangue do próprio paciente, demonstrou resultados promissores no mapeamento linfático, sem ocasionar efeitos adversos, o que representa um avanço no mapeamento linfático. No entanto, sua manipulação exige cuidados rigorosos para evitar possíveis contaminações. Além disso, é fundamental a realização de mais estudos para avaliar melhor os parâmetros e características da hemossiderina.

Deste modo, a combinação de novas técnicas e a utilização de marcadores linfáticos, assim como o azul de metileno, azul patente e a hemossiderina, oferecem perspectivas promissoras para a medicina veterinária no tratamento mais eficaz e seguro nos tumores mamários em cadelas, reforçando a importância do mapeamento linfático para um prognóstico mais favorável.

### Referências

BENAVENTE, Micaela Andrea; BIANCHI, Carolina Paula; ABA, Marcelo Alfredo. Canine mammary tumors: risk factors, prognosis and treatments. **Journal of Veterinary Advances**, v. 6, p. 1291-1300, 2016.

BESERRA, Hugo Enrique Orsini et al. Metastasis of mammary carcinoma in bitches: evaluation of the sentinel lymph node technique. **Advances in Breast Cancer Research**, v. 5, n. 2, p. 58-65, 2016.

BIANCHI, Simone P. et al. Linfonodo axilar como sentinela de neoplasia mamária em cadelas. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 38, p. 692-695, 2018.

CASSALI, G. D. et al. Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors - 2013. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**. v. 7, n. 2, p. 38 - 69, 2014.

FRASSY, Luiza Neme et al. **Mastectomia total unilateral utilizando mapeamento linfático: comparação entre diferentes técnicas cirúrgicas e marcadores linfáticos**. 2020. 41 f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) - Centro de Ciências Agrárias, Unidade Viçosa, Programa de Pós-Graduação em Inovação e Tecnologia Integradas à Medicina Veterinária para o Desenvolvimento Regional, Universidade Federal de Alagoas, Viçosa, AL, 2018.

MAUÉS, Tábata et al. Uso do corante azul de metileno a 2% na localização do linfonodo axilar em cadelas (*Canis familiaris*–Linnaeus, 1758). **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 53, n. 1, p. 32-38, 2016.

PINHEIRO, Luiz Gonzaga Porto et al. Hemosiderin: a new marker for sentinel lymph node identification. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 24, p. 432-436, 2009.

SALAS, Yaritza et al. Epidemiological study of mammary tumors in female dogs diagnosed during the period 2002-2012: a growing animal health problem. **PloS one**, v. 10, n. 5, p. e0127381, 2015.

SLEECKX, N. et al. Lymphangiogenesis in canine mammary tumours: a morphometric and prognostic study. **Journal of comparative pathology**, v. 150, n. 2-3, p. 184-193, 2014.

SORENMO, K. U. et al. Development, anatomy, histology, lymphatic drainage, clinical features, and cell differentiation markers of canine mammary gland neoplasms. **Veterinary pathology**, v. 48, n. 1, p. 85-97, 2011.

SOUZA, Fernando Wiecheteck et al. Laparoscopic lymphadenectomy in a bitch with breast cancer/Linfadenectomia laparoscópica em cadela com neoplasia mamária. **Ciência Rural**, v. 43, n. 4, p. 750-754, 2013.

SOUZA, Fernando Wiecheteck et al. Laparoscopic inguinoiliac lymphadenectomy following staining using different lymphatic markers in healthy dogs. **Ciência Rural**, v. 46, n. 9, p. 1629-1634, 2016.

## Agradecimentos

Primeiramente agradeço a Deus por me guiar e me conceder forças e sabedoria ao longo dessa jornada. Sua presença é meu refúgio em meio ao caos.

As pessoas mais importantes da minha vida, meus pais Priscila e Charles, meu irmão Gabriel e minha avó Maria Cirsa, sou profundamente grata por todo amor e apoio durante a longa jornada que foi a minha formação. Vocês proporcionaram todo suporte possível para que o meu sonho se tornasse realidade. Vocês são a base de todas as minhas conquistas e o meu suporte nos momentos mais difíceis. Sem vocês, nada disso seria possível.

A minha família agradeço o apoio constante, vocês foram importantes em cada etapa dessa caminhada.

Ao meu namorado Heitor, agradeço por sempre acreditar em mim e por me mostrar que sou capaz, mesmo quando duvido de mim mesma. Seu incentivo foi importante para que eu me sentisse capaz de realizar esse trabalho.

Aos meus amigos, especialmente a Eduarda e a Rafaella, sou grata por dividirem todas as experiências da faculdade, desde as lágrimas até os sorrisos. Vocês foram essenciais nessa caminhada.

Por fim, agradeço à minha orientadora Fernanda, por ter sido tão compreensível e paciente comigo ao longo desses meses. Sua orientação foi essencial para o sucesso desse trabalho.