

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Escola de Veterinária
Programa de Pós-graduação em Ciência Animal

Thais Coelho Lopes

**LINFOGRAFIA DIRETA COM CORANTE AZUL PATENTE VIOLETA 2,5%
PARA IDENTIFICAÇÃO CIRÚRGICA DOS LINFONODOS DA CABEÇA,
CERVICAIS E MAMÁRIOS EM GATOS: ESTUDO POST MORTEM**

Belo Horizonte
2023

Thais Coelho Lopes

**LINFOGRAFIA DIRETA COM CORANTE AZUL PATENTE
VIOLETA 2,5% PARA IDENTIFICAÇÃO CIRÚRGICA DOS
LINFONODOS DA CABEÇA, CERVICAIS E MAMÁRIOS EM
GATOS: ESTUDO POST MORTEM**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciência Animal da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

Orientador: Prof. Rodrigo dos Santos
Horta

Belo Horizonte
2023

L8641 Lopes, Thais Coelho ,1991 -
 Linfografia direta com corante azul patente violeta 2,5% para identificação cirúrgica dos
linfonodos da cabeça, cervicais e mamários em gatos: estudo post mortem/ Thais Coelho
Lopes. – 2023.
 67f: il

 Orientador: Rodrigo dos Santos Horta
 Dissertação (Mestrado) apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária da UFMG, como
requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciência animal.
 Área de concentração: Clínica e Cirurgia Veterinárias.
 Bibliografias: f. 58 a 65.

 1- Felino - Doenças - Teses - 2 - Linfoma - Teses – 3. Ciência animal – Teses –
I. Horta, Rodrigo dos Santos - II. Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de
Veterinária – III. Título.

CDD – 636.089

Bibliotecária responsável Cristiane Patrícia Gomes CRB 2569
Biblioteca da Escola de Veterinária, UFMG.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE VETERINÁRIA
COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO - THAIS COELHO LOPES

Às 09:00 horas do dia 02 de fevereiro de 2023, reuniu-se, na Escola de Veterinária da UFMG a Comissão Examinadora de Dissertação, para julgar, em exame final, a defesa da dissertação intitulada:

“LINFOGRAFIA DIRETA COM AZUL PATENTE VIOLETA 2,5% PARA IDENTIFICAÇÃO DOS LINFONODOS DA CABEÇA, CERVICAIS E MAMÁRIOS EM GATOS: ESTUDO POST MORTEM”

Como requisito final para a obtenção do Grau de **Mestre em Ciência Animal**, área de concentração em **MEDICINA E CIRURGIA VETERINÁRIAS**. Abrindo a sessão, o(a) Presidente da Comissão, **Rodrigo dos Santos Horta**, após informar o aos presentes o teor das Normas Regulamentares da Defesa de Dissertação, passou a palavra ao candidato (a), para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa do(a) candidato(a). Logo após, a Comissão se reuniu, sem a presença do(a) candidato(a) e do público, para julgamento da dissertação, tendo sido atribuídas as seguintes indicações:

Examinador / Prof. (a) / Dr. (a)	Aprovado(a)	Reprovado(a)
Rodrigo dos Santos Horta	X	
Christina Malm	X	
Roselene Ecco	X	
Moacir Carretta Júnior	X	

Face os resultados, o (a) aluno (a) foi considerado(a):

Aprovado(a)	X	Reprovado(a)	
-------------	---	--------------	--



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE VETERINÁRIA
COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL

FOLHA DE APROVAÇÃO

THAIS COELHO LOPES

Dissertação submetida à banca examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIA ANIMAL, como requisito para obtenção do grau de MESTRE em CIÊNCIA ANIMAL, área de concentração MEDICINA E CIRURGIA VETERINÁRIAS.

Aprovado(a) em 02 de fevereiro de 2023, pela banca constituída pelos membros:

Dr.(a). Rodrigo dos Santos Horta - Orientador(a)

Dr.(a). Christina Malm

Dr.(a). Roselene Ecco

Dr.(a). Moacir Carretta Júnior



Documento assinado eletronicamente por **Rodrigo dos Santos Horta, Servidor(a)**, em 05/02/2023, às 11:55, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Roselene Ecco, Professora do Magistério Superior**, em 05/02/2023, às 12:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Moacir Carretta Júnior, Usuário Externo**, em 06/02/2023, às 14:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Christina Malm, Professora do Magistério Superior**, em 09/02/2023, às 21:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2051075** e o código CRC **619FBDFE**.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por todas as oportunidades de evolução e crescimento espiritual.

A minha mãe, meu maior exemplo de força, obrigada por apoiar os meus sonhos e por todos os ensinamentos sobre amor, humildade, gratidão, respeito e honestidade. Por me ensinar que, não importa a situação, tudo tende a ficar bem.

Ao professor Rodrigo Horta, pela paciência, sabedoria, conhecimentos compartilhados e orientação durante o mestrado. Professor muito obrigada por tudo.

As minhas queridas professoras Christina Malm e Patricia Coletto, por me acompanharem por toda a graduação, residência e mestrado. Eterna gratidão pelo papel que desempenharam na minha vida, por todos os aprendizados e por serem grandes exemplos de mulheres e profissionais.

Ao professor Luiz Alberto Lago, por ter um papel fundamental no meu desenvolvimento pessoal e profissional durante a graduação e monitoria de Semiologia. Muito obrigada por tudo professor.

Ao Laboratório de Patologia da EV-UFMG, especialmente professora Roselene Ecco, Kadu, Luana e Letícia, pela parceria, disponibilidade e paciência.

Agradeço a todos os meus professores pelos ensinamentos e por me permitirem exercer a Medicina Veterinária.

A equipe da oncologia, especialmente Dra. Gleidice e orientados do professor Horta.

Aos animais, minha fonte maior de inspiração. Só quem entende o que um animal diz pelo olhar percebe a grandeza que existe dentro deles.

Aos funcionários e residentes do HV-UFMG pela ajuda.

À toda a equipe da Clínica Veterinária MedVet, especialmente Silvia, Luiz e Erick pela oportunidade de exercer a Medicina Veterinária com amor, respeito e empatia.

Aos meus amigos, sempre presentes na minha vida, alguns do meu lado, outros do outro lado do mundo. Obrigada por serem a família que eu escolhi. Em especial Amanda, Laura, Ju, Mel, Thalita e Thay.

A Mimi, Jhoninho e Pança, pelo amor incondicional e por tornarem a minha vida muito melhor.

A minha família.

*" Dou respeito às coisas desimportantes e aos seres desimportantes.
Prezo insetos mais que aviões.
Prezo a velocidade das tartarugas mais que a dos mísseis.
Tenho em mim um atraso de nascença:
Eu fui aparelhado para gostar de passarinhos.
Tenho abundância de ser feliz por isso.
Meu quintal é maior do que o mundo.
Sou um apanhador de desperdícios. "*

Manoel de Barros

RESUMO

A linfografia direta é amplamente utilizada na medicina e é uma importante ferramenta para a identificação do linfonodo sentinela na oncologia. Este linfonodo corresponde, usualmente, ao primeiro local de metástase quando por disseminação linfática. Os corantes azul patente, azul de metileno e verde de indocianina são os mais utilizados na linfografia direta. Esse estudo teve como objetivo realizar a descrição da drenagem linfática e identificação do linfonodo sentinela nas regiões de cabeça, pescoço e mamas de gatos, por meio do emprego do corante azul patente violeta 2,5%. Para tanto, foi realizada a aplicação do corante azul patente em cadáveres (óbito em até 24 horas) de gatos, em regiões pré-determinadas de maior frequência de neoplasias na espécie felina. Após o procedimento, foi realizada a descrição dos linfonodos quanto ao número, tamanho e características macroscópicas, além da avaliação histopatológica das peças no Laboratório de Patologia da EV-UFMG. O número total de cadáveres submetidos ao estudo foi de 25 gatos, sendo 12 (48%) machos e 13 (52%) fêmeas. Na linfografia direta da região de cabeça e pescoço foi possível identificar o linfonodo em 23/25 casos (92%), totalizando 125 linfonodos corados pelo azul patente. Na linfografia direta da região das mamas, realizada em 13 gatas, foi possível identificar o linfonodo em 12/13 casos (92,3%), totalizando 32 linfonodos corados pelo azul patente. Observou-se considerável variação anatômica no número de linfonodos presentes na cabeça e pescoço. Um ou mais linfocentros podem estar envolvidos na drenagem linfática de uma determinada área. Isso também foi observado em relação aos linfonodos mamários, a depender da localização da mama em que for aplicado o corante. A linfografia direta com o corante azul patente mostrou-se uma técnica eficiente e rápida para a localização dos linfonodos envolvidos na drenagem linfática da cabeça, pescoço e mamas em cadáveres.

Palavras-chave: felinos, linfografia direta, azul patente, linfonodo sentinela, drenagem linfática

ABSTRACT

Direct lymphography is widely used in medicine and is an important tool for identifying the sentinel lymph node in oncology. This lymph node usually corresponds to the first site of metastasis when by lymphatic dissemination. The dyes patent blue, methylene blue, and indocyanine green are the most commonly used in direct lymphography. The present study aimed at describing lymphatic drainage and identifying the sentinel lymph node in the head, neck and breast regions of cats, using the 2.5% patent blue violet dye. The application of patent blue dye was performed on cat cadavers (death within 24 hours), in predetermined regions of higher frequency of neoplasms in the feline species. After the procedure, the lymph nodes were described in terms of number, size, and macroscopic characteristics, and the specimens were histopathologically evaluated in the Pathology Laboratory of the EV-UFMG. The total number of cadavers submitted to the study was 25 cats, 12 (48%) males and 13 (52%) females. In direct lymphography of the head and neck region it was possible to identify the lymph node in 23/25 cases (92%), totaling 125 lymph nodes stained by patent blue. In the direct lymphography of the breast region, performed in 13 cats, it was possible to identify the lymph node in 12/13 cases (92.3%), totaling 32 lymph nodes stained by patent blue. Considerable anatomical variation has been observed in the number of lymph nodes present in the head and neck. One or more lymphocenters may be involved in the lymphatic drainage of a particular area. This was also observed for the breast lymph nodes, depending on where in the breast the dye was applied. Direct lymphography with patent blue dye has proven to be an efficient and fast technique for locating the lymph nodes involved in the lymphatic drainage of the head, neck, and breasts in cadavers.

Keywords: feline, direct lymphography, patent blue, sentinel lymph node, lymphatic drainage

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estadiamento clínico da Organização Mundial da Saúde, modificado para tumores mamários felinos, segundo o sistema TNM	20
Figura 2: Readaptação do conceito de linfossomos por Suami et al. (2012) para o gato	21
Figura 3: Quatro pares de glândulas mamárias da gata. Giménez et al. (2010), adaptado por Vidor (2019)	28
Figura 4: Linfografia direta utilizando corante azul. Beer, et al. (2017)	31
Figura 5: Aplicação do corante azul patente violeta 2,5%	34
Figura 6: Linfonodo submandibular após aplicação do corante azul patente violeta 2,5% no plano nasal	35
Figura 7: Linfonodo parotídeo corado após aplicação do corante azul patente violeta 2,5% na região de alopecia pré-auricular esquerda	36
Figura 8: Vasos linfáticos corados pelo azul patente violeta 2,5% drenando para linfonodo retrofaríngeo medial	37
Figura 9: Linfonodo cervical superficial corado pelo azul patente violeta 2,5%	37
Figura 10: Análise macroscópica e acondicionamento em cassete	39
Figura 11: Bloco de parafina e lâmina após coloração	40
Figura 12: Microscopia linfonodos corados com Hematoxilina Eosina (HE) e 41	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Linfonodos região de cabeça e pescoço identificados em gatos	25 42
Tabela 2: Linfonodos mamários identificados em 13 gatas	42
Tabela 3: Área de drenagem linfática com azul patente violeta 2,5% referente à pina da orelha direita em 23 gatos	43
Tabela 4: Quantidade, número e tamanho dos linfonodos envolvidos na drenagem linfática da região da pina da orelha direita em 23 gatos	43
Tabela 5: Área de drenagem linfática com azul patente violeta 2,5% referente ao plano nasal em 23 gatos	44
Tabela 6: Quantidade, número e tamanho dos linfonodos envolvidos na drenagem linfática da região de plano nasal em 23 gatos	44
Tabela 7: Drenagem linfática com azul patente violeta 2,5% referente à área de alopecia pré-auricular esquerda em 23 gatos	45
Tabela 8: Quantidade, número e tamanho dos linfonodos envolvidos na drenagem linfática da região da alopecia pré-auricular esquerda em 23 gatos	45
Tabela 9: Quantidade, número e tamanho dos linfonodos envolvidos na drenagem linfática da mama torácica cranial direita em 5 gatas	45
Tabela 10: Área de drenagem linfática com azul patente violeta 2,5% referente à mama torácica caudal direita, em 7 gatas	46
Tabela 11: Quantidade, número e tamanho dos linfonodos envolvidos na drenagem linfática da região de mama torácica caudal direita em 7 gatas	46
Tabela 12: Área de drenagem linfática com azul patente violeta 2,5% referente à mama abdominal cranial esquerda em 5 gatas	47
Tabela 13: Quantidade, número e tamanho dos linfonodos envolvidos na drenagem linfática da região de mama abdominal cranial esquerda em 5 gatas	47
Tabela 14: Quantidade, número e tamanho dos linfonodos envolvidos na drenagem linfática da região de mama abdominal caudal esquerda em 7 gatas	47

LISTA DE ABREVIATURAS

CCE - Carcinoma de células escamosas

EV-UFMG - Escola de Veterinária - Universidade Federal de Minas Gerais

HE - Hematoxilina e eosina

M1 - Mama torácica cranial

M2 - Mama torácica caudal

M3 - Mama abdominal cranial

M4 - Mama abdominal caudal

NaCl - Cloreto de sódio

PAAF - Punção aspirativa por agulha fina

TNM - Tamanho do tumor; linfonodo; metástase

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. OBJETIVOS	15
2.1.Gerais	15
2.2.Específicos	15
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	16
3.1.Histórico.....	16
3.2.Avaliação linfática nos pacientes oncológicos	17
3.3. Drenagem linfática da cabeça e pescoço em gatos	23
3.4. Drenagem linfática mamária em gatas.....	28
3.5. Linfografia direta	30
4. MATERIAL E MÉTODOS	32
4.1. Linfografia direta	33
4.2. Técnica cirúrgica linfadenectomia	34
4.3. Análise histológica.....	38
4.4. Análise estatística	41
5. RESULTADOS	41
6. DISCUSSÃO	47
7. CONCLUSÕES.....	57
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	58
ANEXOS	66

1. INTRODUÇÃO

A linfografia direta é amplamente utilizada na medicina e é uma importante ferramenta na oncologia, uma vez que, permite a identificação do linfonodo sentinela. Este é o primeiro linfonodo a receber a drenagem linfática oriunda de uma neoplasia e corresponde ao primeiro local de metástase em determinados tipos tumorais (Paz et al., 2001; Quadros e Gebrim, 2007; Tuohy et al., 2009). Sua identificação é essencial para o planejamento cirúrgico de excisão, análise histopatológica e definição do prognóstico e tratamento. Além disso, impede que linfonodos não metastáticos sejam removidos desnecessariamente, podendo ocasionar linfedema, seroma e dor nos pacientes oncológicos submetidos ao procedimento.

As neoplasias mamárias estão entre as neoplasias mais comumente diagnosticadas em gatas (Misdorp et al., 1999; Rutteman et al., 2001). Relatos da ocorrência de tumores mamários malignos nesta espécie variam de 80% a 96%, sendo os adenocarcinomas o tipo histológico mais comum (Rutteman et al., 2001). São observadas características clínico-patológicas e genéticas semelhantes entre o câncer de mama em gatas e em mulheres. Entre essas características destacam-se a maior incidência em pacientes de idade avançada, padrão histológico, comportamento biológico e padrão de metástase (Cassali et al., 2018). Além disso, em ambas as espécies, o tipo histológico, o grau histológico e o envolvimento dos linfonodos são características prognósticas padrão (Elston, et al., 1998; Vijver et al., 2002). Sendo assim, as duas espécies são utilizadas em estudos comparativos na oncologia para promover um melhor entendimento sobre a biologia do câncer de mama, visando avanços nos protocolos terapêuticos e aumento da sobrevida (Adega et al., 2016).

Neoplasias cutâneas são frequentes em felinos, sendo 70% consideradas malignas, e representadas, principalmente, pelos tumores de células basais, mastocitomas, fibrossarcomas e carcinomas de células escamosas. Segundo Miller, et al. (1991), a cabeça é o local mais comum para tumores de células basais, mastocitomas e carcinomas espinocelulares. Este tem origem nas células epidérmicas e é um dos tumores malignos cutâneos mais comuns nos animais domésticos. Existem inúmeros fatores associados ao desenvolvimento do CCE, incluindo a exposição prolongada a luz ultravioleta, falta de pigmentação da pele e locais com ausência de pelos. Em gatos, os locais mais comuns são as pinas, pálpebras, e plano nasal (Meuten, 2002).

As neoplasias localizadas na cavidade oral de felinos também são frequentes. Estudos sugerem que abrangem de 3 a 12% das neoplasias nessa espécie, constituindo o quarto sítio mais comum de neoplasias (Bonfanti, et al., 2014). A maioria das neoplasias orais em felinos são malignas, sendo o carcinoma espinocelular o mais comum, geralmente acometendo gatos de mais de dez anos de idade e não há predileção sexual ou racial. Embora as metástases sejam incomuns ocorrendo mais no curso avançado da doença, podem ocorrer inicialmente para os linfonodos da cabeça e pescoço (Fugita, et al., 2016).

Na oncologia, especialmente em pessoas com câncer de mama e melanoma cutâneo, a identificação do linfonodo sentinela, por métodos diretos e indiretos, é utilizada e evita a linfadenectomia extensa desnecessária e sua morbidade associada (Tuohy, 2014). Dentre os métodos indiretos são utilizados os contrastes lipiodol, iopamidol e o iohexol, associados ao diagnóstico por imagem. Para identificação direta dos linfonodos, os corantes azul patente, azul de metileno, verde de indocianina e hemossiderina são os mais utilizados, além de radiofármacos como o Tecnécio-99 (Rolim, 2010). Ainda faltam estudos na medicina felina a respeito do emprego dos contrastes radiográficos e radiofármacos, o que limita o seu uso. Em felinos, o azul patente é o corante empregado na linfografia direta.

2. OBJETIVOS

2.1. Gerais

Determinar a eficácia da linfografia direta com o corante azul patente violeta 2,5% na identificação trans-cirúrgica dos linfonodos da cabeça, pescoço e mamários em gatos.

2.2. Específicos

- Identificar o primeiro linfonodo a receber o fluxo linfático de uma área pré-determinada localizada em cabeça, pescoço e mamas, por meio da linfografia direta, utilizando o corante azul patente violeta 2,5%
- Realizar a exérese cirúrgica do linfonodo sentinela corado
- Avaliar área de drenagem linfática das regiões específicas localizadas em cabeça, pescoço e mamas.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Histórico

Os primeiros estudos relacionados ao sistema linfático foram motivados pela curiosidade em desvendar o que se denominava “artérias de leite”, citadas primeiramente pelo anatomista grego Herófilo (300 a.C.). Em 1627, em Milão, o médico Gaspare Aselli observou, por meio da vivisseção em cães, e publicou a primeira descrição vascular do sistema linfático. Anos após, foram desenvolvidas técnicas de coloração linfática para o estudo anatômico em cadáveres. Dos quais foram elucidados o uso do mercúrio, azul da Prússia, cinábrio, brometo de bismuto, azul de Evans, bióxido de tório, dentre outros. (Cordeiro et al., 1983).

A importância do sistema linfático na disseminação tumoral começou a ser estudada há mais de um século. No final do século XIX, o patologista alemão Rudolf Virchow descreveu o papel dos linfonodos na filtragem da linfa e como importante barreira para células cancerosas, assumindo que os linfonodos regionais eram os primeiros locais a serem afetados por metástases. Portanto, parecia razoável dissecar radicalmente o tumor e o tecido circundante, incluindo os linfonodos regionais para alcançar a cura. O mesmo foi proposto por Halsted, que provou sua teoria em mulheres portadoras de câncer de mama (Beer et al., 2017).

As ressecções cirúrgicas radicais continuaram sendo o tratamento de escolha para certos tumores até meados do século XX. Estudos em cães e coelhos mostraram que as células cancerosas se espalham de maneira ordenada através do sistema linfático, demonstrando que as metástases em linfonodos regionais só ocorrerão se houver metástase no primeiro linfonodo a receber a linfa (Zeidman, et al., 1954).

O conceito de linfonodo sentinela foi introduzido pela primeira vez por Gould et al., (1960) para descrever linfonodos parotídeos acometidos por neoplasias em seres humanos. Cabanas et al. (1977), publicaram o uso da radiografia para obter imagens dos vasos linfáticos e linfonodos sentinela em homens portadores de câncer peniano. Uma de suas conclusões foi que os linfonodos sentinela foram os primeiros a serem afetados por metástases. Biópsias de outros linfonodos não foram recomendadas se o linfonodo sentinela estivesse livre de doença metastática.

Morton et al. (1992), fizeram um marco para a oncologia cirúrgica nos anos 90, descrevendo, pela primeira vez, uma técnica para identificação do linfonodo sentinela no

trans-operatório. O corante azul patente violeta foi injetado pela via intradérmica para identificar o sistema de drenagem linfática e o linfonodo sentinela em felinos com melanoma cutâneo. O próximo passo foi usar uma abordagem semelhante com a cintilografia. Embora o exame cintilográfico dos linfonodos fossem realizados desde 1977, foi somente em 1993 que os cirurgiões foram capazes de detectar o linfonodo sentinela no trans-operatório por meio das técnicas colorimétricas.

Atualmente, as pesquisas concentram-se no desenvolvimento de novos agentes que se ligam especificamente às moléculas presentes no tecido neoplásico, demarcando, assim, as margens do tumor, além de técnicas para determinação da extensão da doença metastática e infiltração dos linfonodos em neoplasias malignas.

3.2. Avaliação linfática nos pacientes oncológicos

A disseminação hematogênica e linfática de células tumorais são as duas principais rotas de metástase que devem ser consideradas no estadiamento de qualquer câncer. Enquanto a maioria dos sarcomas se dissemina por invasão vascular, carcinomas e tumores de células redondas, como o mastocitoma e melanoma, espalham-se principalmente pelo sistema linfático e inicialmente metastatizam para os linfonodos regionais (Beer, et al., 2017).

A avaliação dos linfonodos é uma etapa importante do estadiamento tumoral em seres humanos e animais, relacionando-se ao prognóstico e tratamento em muitos tipos neoplásicos. Inúmeros trabalhos ratificaram o valor prognóstico do status de envolvimento dos linfonodos em pacientes oncológicos com neoplasias malignas da glândula mamária (Aguiar et al., 2012), melanomas (Herb et al., 2020), carcinoma pulmonar (Gregor et al, 2020), trazendo dados sobre prognóstico oncológico e tratamento a ser instituído. A metástase para os linfonodos regionais pode predizer o potencial de metástase sistêmica, e a remoção dos linfonodos acometidos pode contribuir para o aumento do intervalo livre de doença e expectativa de vida (Liptak, et al, 2019).

Durante o processo de infiltração e expansão das células tumorais nos tecidos, ocorre penetração dos vasos linfáticos de pequeno calibre resultando nas metástases em linfonodos regionais. Estas células são transportadas através do sistema linfático, chegando aos linfonodos, onde se proliferam até ingressarem na corrente sanguínea ocasionando metástases sistêmicas (Tuohy, 2014). Em pacientes oncológicos, o linfonodo sentinela é biopsiado e, se for positivo para metástase, linfonodos adicionais na área

podem ser removidos para rastrear novas metástases e o tratamento adjuvante é proposto a partir de então (Reintgen et al., 2015).

A linfangiogênese é um aspecto importante no desenvolvimento do câncer, já que, o crescimento de novos vasos linfáticos, assim como de novos vasos sanguíneos, é essencial para o crescimento, invasão e metástase tumoral (Sleeckx; et al., 2014). Fatores linfangiogênicos induzem a formação de novos vasos linfáticos e ampliam a rede de drenagem tumoral para os linfonodos alvos e regionais (Pereira et al., 2003). A linfangiogênese ocorre principalmente via brotamento de células endoteliais linfáticas pré-existentes e, em alguns casos, células endoteliais linfáticas progenitoras (Ferrari 2019).

Os métodos clínicos de avaliação dos linfonodos incluem palpação e medição do linfonodo, citologia, ultrassonografia, tomografia computadorizada e histopatologia. Entretanto, as características da palpação e citologia sozinhas carecem de sensibilidade e especificidade na avaliação de metástases para os linfonodos em pacientes oncológicos, havendo um alto potencial para falsos negativos, e somente a histopatologia do linfonodo é satisfatória para essa investigação (Fournier et al., 2018).

O linfonodo sentinela é definido como o primeiro linfonodo a receber a drenagem linfática oriunda de uma neoplasia com disseminação linfática, correspondendo ao primeiro local de metástase (Paz et al., 2001; Quadros e Gebrim, 2007; Tuohy et al., 2009). A presença ou ausência de células neoplásicas no linfonodo sentinela é preditiva de propagação linfática do tumor (Tuohy et al., 2009). Isso nos dá informações a respeito do prognóstico da doença e direciona o tratamento adjuvante. Estudos recentes demonstraram que a avaliação clínica e histopatológica dos linfonodos regionais e a identificação do linfonodo sentinela, tem um importante impacto no prognóstico de cadelas e gatas com neoplasias mamárias (Cassali, et al, 2019).

As neoplasias mamárias são descritas como o terceiro tipo mais comum em felinos, depois das neoplasias hematopoiéticas e cutâneas (Macewen, et al., 1984; Misdorp, 2002; Overley et al., 2005; Lana et al., 2007, Cassali, et al., 2019). Contudo, em levantamento realizado no Brasil, as neoplasias mamárias representaram o segundo tipo de tumor mais comum na espécie (Togni et al., 2013). Sua maior incidência é observada entre 10 e 11 anos de idade (Misdorp, 2002, Cassali, et al., 2019) e gatas inteiras têm um risco sete

vezes maior de desenvolver tumores mamários quando comparadas a gatas castradas (Waldrow, 2001; Overley et al., 2005; Sorenmo, 2013).

Como já foi observado em mulheres e cadelas, os hormônios também têm forte influência no desenvolvimento de neoplasias mamárias em gatas. É comprovado que a castração precoce, entre 6 a 12 meses de idade, reduz o risco de desenvolvimento de tumores mamários nesta espécie (Rutteman et al., 2001; Overley et al., 2005). O risco de desenvolvimento de tumor mamário em gatas castradas antes dos 6 meses de idade é reduzido em 91%; nas castradas antes de 1 ano, o risco é reduzido em até 86%; e nas castradas entre 13 e 24 meses de idade, o risco só é reduzido em 11% (Overley et al., 2005; Lana et al., 2007).

Entre 80% a 96% dos tumores mamários felinos são malignos (Bostock, 1986; Misdorp et al., 1999). Os adenocarcinomas são o tipo histológico mais comum (Rutteman et al., 2001), sendo subdivididos em carcinoma *in situ*, carcinoma sólido, carcinoma tubulopapilar e carcinoma cribriforme (Campos et al., 2014). São caracterizados por sua agressividade, com taxas de metástases de 50% a 90%, sendo os principais sítios metastáticos os linfonodos, fígado, pleura e pulmões (Petrucci et al., 2021), embora também possam ser encontrados no diafragma, glândulas adrenais, baço, rins, útero e ovários (Weijer, 1972; Hayes, 1981; Sorenmo, 2013, Cassali, et al, 2019). O envolvimento de múltiplas glândulas mamárias é frequente e pode ser observado e, assim como em cadelas, as glândulas mamárias abdominais são as mais acometidas (Borrego, 2009; Sorenmo, 2013; Campos et al., 2014). O prognóstico é reservado a desfavorável e o tempo médio de sobrevida é inferior a um ano (Overley et al., 2005; Lana et al., 2007).

Segundo estudo de Seixas et al. (2011) em 64 gatas com carcinomas mamários, invasão muscular profunda e metástases estavam presentes em 34/92 (37%) e 23/92 (25,0%) dos carcinomas, respectivamente. Neste estudo, 37/64 (57,8%) gatas morreram ou foram eutanasiadas por doença metastática, 10/64 (15,6%) foram eutanasiadas por recidiva local e 7/64 (10,9%) por caquexia tumoral. Após um período de acompanhamento de 2 anos, 10/64 (15,6%) dos animais estavam vivos; 6 sem neoplasia e quatro com novos tumores acometendo outras glândulas. Todas as gatas que apresentaram metástase em linfonodo desenvolveram doença metastática sistêmica dentro de um período de oito meses e vieram a óbito em nove meses após a cirurgia. Portanto, a identificação precoce de metástase linfonodal é um fator preditivo da sobrevida nesses pacientes. As ocorrências de metástases estão entre as principais causas

morbidade e mortalidade em gatas, cadelas e mulheres com tumores de mama (Lana et al., 2007; Cassali et al., 2011).

O estadiamento clínico nos tumores mamários tem como objetivo avaliar o tamanho do tumor primário, o acometimento dos linfonodos regionais (axilares e inguinais) e a presença de metástases à distância, o que permite estabelecer um prognóstico e planejar o tratamento (Cassali, et al., 2019). Pela classificação do estadiamento clínico modificado da organização mundial de saúde (OMS), as gatas são classificadas no estágio III, quando na presença de tumores maiores que 3 cm ou com metástase em linfonodo regional e IV na presença de metástases à distância (Mcneill et al., 2009; Borrego et al., 2009). Estudo de Nóbrega Sá (2008) demonstrou que cadelas com tumores de mama e com linfonodo metastático possuem em média uma taxa de sobrevida aos 18 meses, comparado com 86% em animais com resultado negativo para metástases em linfonodos. Sendo assim, é recomendada a avaliação dos linfonodos, mesmo que não apresentem alterações macroscópicas e ao exame físico, porque isso permite a obtenção do estadiamento clínico e definição mais acurada do prognóstico (Nobrega Sá, 2008). Figura 1.

Stage	T	N	M
I	T ₁	N ₀	M ₀
II	T ₂	N ₀	M ₀
III	T ₁₋₂	N ₁	M ₀
	T ₃	N ₀₋₁	M ₀
IV	T _{1,2,3}	N ₀₋₁	M ₁

Figura 1: Estadiamento clínico da Organização Mundial da Saúde, modificado para tumores mamários felinos, segundo o sistema TNM. T: tamanho do tumor primário; N: linfonodo; M: metástase; T1: tamanho do tumor < 2cm; T 2: tamanho do tumor 2 - 3cm; T3: tamanho do tumor > 5cm; N0: sem metástase linfonodal regional; N 1: linfonodo ipsilateral envolvido. Borrego et al. (2009); McNeill et al. (2009); Cassali (2019)

Com base em estudos anteriores como o de Ito et al. (1996), as gatas com tumores maiores que 3 cm e sem metástases distantes, classificados em estágio III (20/53), tiveram um tempo de remissão e de sobrevida significativamente menor do que aqueles com tumores menores que 3 cm e sem metástases a distância, classificados como estágio I e II (9/53 e 12/53). As sobrevidas médias dos gatos em estágios I, II, III e IV foram de 29, 12,5, 9 e 1 mês, respectivamente. No trabalho de McNeil et al. (2009), as gatas com tumores maiores que 3 cm e metástase em linfonodos regionais (17/36), que realizaram

mastectomia radical unilateral associada a quimioterapia adjuvante com doxorrubicina (20/33) tiveram sobrevida de 1998 dias contra 414 dias das gatas que passaram apenas por cirurgia sem tratamento adjuvante. Os animais com metástase pulmonar geralmente apresentam sinais clínicos inespecíficos, como perda de peso, apatia, anorexia, cansaço após esforço físico, tosse e dispneia (Talavera et al., 2009).

Diante da falta de estudos específicos sobre a anatomia linfática em gatos, a localização do linfonodo regional clinicamente esperada foi elaborada com base no conceito de linfossomos desenvolvido por Suami, et al. (2012) para o cão e readaptado por Chiti, et al. (2022) para o gato (Figura 2). O linfossomo é definido como uma área delimitada de pele ou tecidos moles drenando para um único linfonodo ou um grupo de linfonodos de um mesmo linfocentro (Suami, et al., 2012).

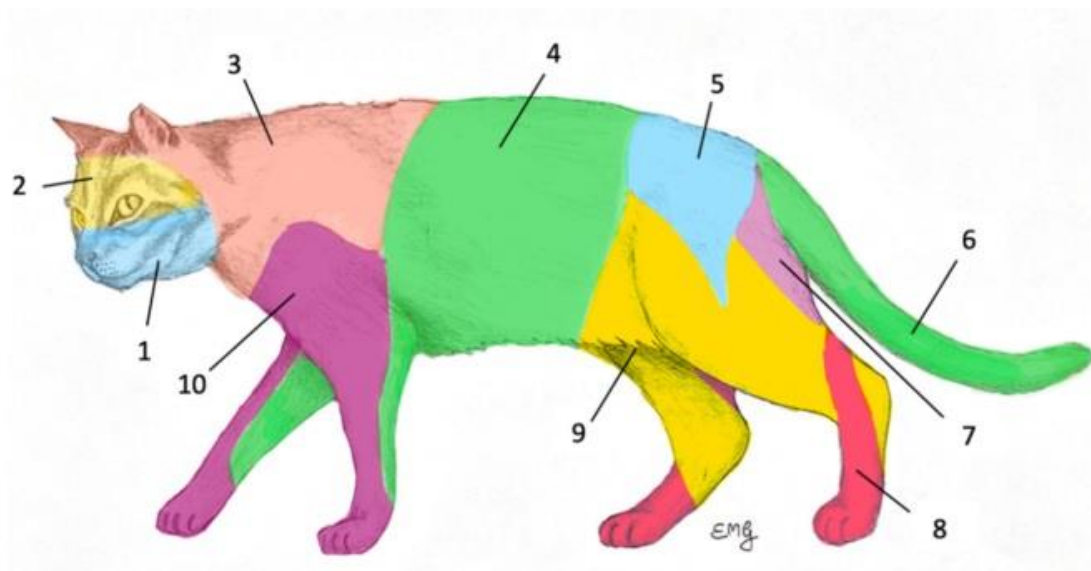


Figura 2: Readaptação do conceito de linfossomos por Suami et al. (2012) para o gato. 1, mandibular; 2, parotídeo; 3, cervical superficial dorsal; 4, axilar; 5, ilíaco medial; 6, sacral lateral; 7, hipogástrico; 8, poplíteo; 9, inguinal superficial; 10, cervical superficial ventral. Chiti, et al. (2022).

A linfadenectomia pode levar a complicações como linfedema, formação de seroma e dor. Portanto, é importante definir quais linfonodos necessitam de remoção cirúrgica. Recente avaliação de linfonodos sentinela em tumores caninos revelou que nem sempre o linfonodo mais próximo ao tumor é o sentinela. Um desses estudos mostrou que, em 8 de 20 cães (40%) com mastocitoma, o linfonodo sentinela não era o linfonodo mais próximo ao tumor. Portanto, julgar os padrões de fluxo linfático pela proximidade e acessibilidade, pode levar a resultados imprecisos (Grimes et al., 2017).

No estudo de Grimes et al. (2017), foi avaliada a drenagem linfática da cabeça e pescoço em cães utilizando a linfografia indireta, por meio da injeção de contraste iodado lipofílico nos tumores localizados nessa região. Nos tumores localizados na cabeça, o linfonodo sentinela era o ipsilateral ao tumor primário em 14 cães (88%), contralateral em um cão (6%), e ipsilateral e contralateral em um cão (6%). Os tipos de tumor incluíram neoplasias odontogênicas (5), epúlide fibromatosa (2), epúlide ossificante (1), ameloblasto acantomatoso (1), neoplasia odontogênica não especificada (1), melanoma oral maligno (3), mastocitoma (2), fibrossarcoma (1), hemangiopericitoma (1), tumor multilobular em osso (1), plasmocitoma (1), carcinoma salivar (1), e sarcoma de tecido moles (1). Em um cão, o contraste fluiu inicialmente ipsilateral ao tumor, mas pôde ser visto cruzando a linha média ao nível da mandíbula para fluir para o linfonodo mandibular contralateral. Múltiplos linfonodos sentinela foram identificados em 2 /16 cães (13%). É provável que os tumores que invadem a linha média podem ter ramos linfáticos cruzando para o lado contralateral, tornando o linfonodo contralateral tão importante quanto o linfonodo ipsilateral.

Neoplasias cutâneas são frequentes em felinos, sendo 70% consideradas malignas, e representadas pelos tumores de células basais, mastocitomas, fibrossarcomas e carcinomas espinocelulares. Com excessão dos fibrossarcomas, as demais apresentam disseminação prioritariamente linfática. Segundo estudo de Miller, et al. (1991), foi observado que, para cada um desses quatro tipos de tumores, a maioria ocorreu em felinos com mais de 10 anos de idade. O mastocitoma foi o único tumor diagnosticado em gatos com menos de um ano de idade. A cabeça foi o local mais comum para tumores de células basais, mastocitomas e carcinomas espinocelulares. Os membros foram o local mais comum de fibrossarcomas. Segundo o mesmo estudo, a incidência de mastocitoma em gatos siameses foi aproximadamente três vezes maior do que o esperado estatisticamente, e apenas um quarto dos carcinomas espinocelulares foi observado nessa raça. Os gatos de pelagem branca são mais predispostos a desenvolver a doença quando comparados aos pigmentados, uma vez que a neoplasia se desenvolve mais em áreas com pouco pelo e sem pigmento. (Ruslander et al., 1997).

As neofomações localizadas na cavidade oral de felinos também são relativamente comuns. Estudos sugerem que abrangem de 3 a 12% das neoplasias nessa espécie, constituindo o quarto sítio mais comum de neofomações (Bonfanti, et al., 2014). A maioria das neoplasias orais em felinos são malignas, sendo o carcinoma espinocelular o

mais comum, geralmente acometendo gatos de mais de dez anos de idade e não há predileção sexual ou racial. Embora as metástases sejam incomuns ocorrendo mais no curso avançado da doença, podem ocorrer inicialmente para os linfonodos da cabeça e pescoço (Fugita, et al., 2016).

Um estudo retrospectivo histológico foi realizado por Stebbins, et al. 1989, em 371 neoplasias da cavidade oral em felinos. Foi constatado que este foi o local de ocorrência de 10% das neoplasias entre os felinos estudados, sendo que, 89% dessas neoplasias eram malignas. Vinte diferentes neoplasias orais foram encontradas. O carcinoma espinocelular (61,2%), fibrossarcoma (12,9%) e o fibroma odontogênico periférico de origem no ligamento periodontal (7,8%) foram os mais comuns. Segundo os autores deste estudo, o melanoma maligno é uma formação rara, sendo encontrada em apenas 0,8% dos animais do estudo.

3.3. Drenagem linfática da cabeça e pescoço em gatos

Os linfonodos são estruturas em forma de feijão e possuem superfície convexa e um pequeno hilo plano ou côncavo. Geralmente estão alojados no tecido adiposo de ângulos flexores ou articulações, no mediastino ou mesentério e no ângulo formado pela origem de grandes vasos sanguíneos. Os linfonodos localizados na cabeça de gatos e cães agrupam-se basicamente em três linfocentros: parotídeo, mandibular e retrofaríngeo. A drenagem linfática do pescoço é realizada pelo linfocentro cervical superficial, podendo também estar envolvido na drenagem de algumas regiões da cabeça. As vias linfáticas da cabeça são individualmente variáveis, com ramos de drenagem ipsilaterais e contralaterais (Miller, 2013).

Há limitações na localização e identificação dos linfonodos da cabeça, uma vez que, os linfonodos mandibulares são os únicos rotineiramente palpáveis, sendo, portanto, mais fáceis de identificar. A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) do linfonodo retrofaríngeo medial pode ser feita com o auxílio de imagem ultrassonográfica. O mesmo não ocorre com o linfonodo parotídeo, devido as suas reduzidas dimensões e sobreposição com a glândula salivar parótida. Técnicas de coloração que identificam o linfonodo sentinela no trans-operatório são essenciais para a determinação de quais linfonodos devem ser removidos, evitando a linfadenectomia desnecessária (Grimes; et al., 2017).

Em gatos e cães, os linfonodos parotídeos localizam-se na base rostral da orelha. Possuem forma de feijão e são localizados profundamente na borda rostro-dorsal da

glândula salivar parótida, caudal ao arco zigomático e ao músculo masseter adjacente. As dimensões variam de acordo com o porte e idade do animal, aproximando-se de 10 mm de comprimento, 5 mm de largura e 3 mm de espessura. Os vasos linfáticos aferentes drenam as pálpebras e glândulas associadas, orelhas, articulação temporomandibular, glândula salivar parótida, os músculos masseter, zigomáticos e conduto auditivo. Seus dois ou três vasos linfáticos eferentes correm entre o músculo digástrico e a glândula salivar parótida, até o linfonodo retrofaríngeo medial. Este fluxo pode também drenar para o linfonodo retrofaríngeo lateral, se o último estiver presente (Miller, 2013).

Em gatos e cães, o linfocentro mandibular consiste nos linfonodos mandibulares e acessórios. Os linfonodos mandibulares acessórios formam um grupo de dois ou três linfonodos, dispostos bilateralmente, que se encontram ventral ao ângulo da mandíbula. Têm formato achatado, com aproximadamente 10 mm de comprimento. Quando aos pares, um dos linfonodos mandibulares situa-se dorsal a veia linguofacial e o outro ventral a veia linguofacial, constituindo o arranjo mais comum. O linfonodo que se encontra ventral à veia linguofacial geralmente tem mais de 20 mm de comprimento e aproximadamente 10 mm de largura, sendo achatado transversalmente. Quando presentes, os linfonodos bucais estão situados dorsal, ventral ou rostral ao ângulo de confluência da face e veias labiais superiores, dorsais ao músculo bucinador. São achatados e têm aproximadamente 10 mm de comprimento e 5 mm de largura, podendo ser bilateral, unilateral ou ausente. Shelton e Forsythe (1979) examinaram 250 cães de várias raças e encontraram linfonodos bucais unilaterais em 11 (4,4%) cães e linfonodos bilaterais em 11 (4,4%) cães.

Os vasos linfáticos aferentes para os linfonodos mandibulares vêm de todas as regiões da cabeça não drenados pelos vasos linfáticos aferentes dos linfonodos parotídeos. Há sobreposição nas áreas de drenagem, de modo que as pálpebras e suas glândulas e a pele do dorso do crânio e a articulação temporomandibular drena para ambos os linfocentros. Os vasos linfáticos aferentes saem do palato para, posteriormente, juntar-se a redes linfáticas intrínsecas para a língua e faringe. Maher (1985) e Kostiuk (1986) mostraram que as redes capilares linfáticas superficiais e profundas drenam a língua. Além disso, Ossoff et al. (1980) e Ossoff e Sisson (1981) mostraram que uma rede capilar superficial e profunda drenam o assoalho da cavidade oral. Os vasos linfáticos superficiais cruzam aleatoriamente a linha média e drenam os linfonodos mandibulares ipsilaterais ou contralaterais.

Os vasos linfáticos eferentes dos linfonodos mandibulares drenam principalmente para o linfonodo retrofaríngeo medial ipsilateral. Os gânglios linfáticos que compõem o grupo estão conectados uns aos outros, bem como com o linfonodo retrofaríngeo medial contralateral. Os 8 a 10 vasos linfáticos eferentes anastomosam-se e formam um plexo à medida que passam a faringe. Antes de atingir o linfonodo retrofaríngeo medial, eles se unem para formar três a cinco pequenos troncos que entram na superfície ventrolateral do linfonodo retrofaríngeo medial. De acordo com Battezzati e Donini (1973), após a injeção de tinta nanquim na cisterna cerebelomedular de um cão, observou-se a tinta na mucosa nasal, faringe e linfonodos mandibulares. Esta comunicação entre os espaços subaracnóides e os vasos linfáticos da mucosa nasal e faringe pode ser de considerável importância na elucidação de processos patológicos (Miller, 2013).

O linfocentro retrofaríngeo consiste em um linfonodo medial e um lateral. Segundo estudo de Baum (1918), foram encontrados dois linfonodos retrofaríngeos mediais em um ou ambos os lados em 10 de 47 (21,2%) dos cães estudados. No estudo de Restrepo et al. (2019), os linfonodos retrofaríngeos mediais foram encontrados nos 36 (100%) felinos estudados, sendo trinta animais vivos e seis cadáveres, por meio da ultrassonografia e tomografia computadorizada. O linfonodo retrofaríngeo medial é o maior linfonodo encontrado na cabeça e no pescoço. É alongado, transversalmente comprimido, com uma extremidade caudal mais pontiaguda e tem aproximadamente 50 mm de comprimento e quase 20 mm de largura. Estudos mostraram que o linfonodo pode aumentar de tamanho com o aumento do peso corporal, e diminuir de tamanho com o avançar da idade. O linfonodo retrofaríngeo medial encontra-se ventral a asa do atlas no triângulo delimitado pelo músculo digástrico cranialmente e a faringe e laringe ventromedialmente. Os músculos cleidocefálico e esternocéfálico cobrem o linfonodo lateralmente, e sua parte cranioventral está relacionada com a glândula salivar submandibular. Percorrendo sua superfície medial, encontra-se o nervo hipoglosso e a porção terminal da bainha carotídea com sua artéria carótida comum, tronco vago-simpático e veia jugular interna (Miller, 2013).

Ainda, segundo descrição anatômica de Miller (2013), os vasos linfáticos aferentes do linfonodo retrofaríngeo medial são provenientes de todas as estruturas profundas da cabeça. Assim, a língua, a cavidade oral, nariz e faringe, glândulas salivares e as partes profundas da orelha drenam para esse linfonodo. Recebe também linfa oriunda dos vasos da laringe, esôfago e estruturas não mucosas do pescoço. Os vasos linfáticos eferentes

das glândulas parótida, submandibular e linfonodos retrofaríngeos laterais drenam para a região de linfonodo retrofaríngeo medial. Yoffey e Drinker (1938) encontraram quatro ou cinco vasos linfáticos, situando-se entre o osso pterigóide e a abertura faríngea da tuba auditiva, que vinham do assoalho e paredes laterais da cavidade nasal. Os vasos linfáticos profundos da cavidade nasal drenam para os linfonodos retrofaríngeos e passam através dos vasos traqueais para o interior do tórax. Alguns dos vasos linfáticos traqueais do pescoço se comunicam com os vasos linfáticos brônquicos e alcançam os linfonodos brônquicos. Assim, é possível que a linfa presente na cavidade nasal possa alcançar os linfonodos brônquicos e mediastinais.

Os linfonodos retrofaríngeos laterais estão presentes em aproximadamente 30% dos cães (Baum, 1918), não sendo descrito em felinos. Este linfonodo é menor de 10 mm de diâmetro e se localiza na borda dorsal da parte horizontal do meato acústico externo cartilaginoso. É totalmente ou parcialmente coberto pela porção caudal da glândula salivar parótida. Os vasos linfáticos aferentes dos linfonodos retrofaríngeos laterais vêm das estruturas adjacentes a eles e seus vasos eferentes drenam para a região de linfonodo retrofaríngeo medial.

O linfocentro cervical superficial consiste nos linfonodos cervicais superficiais dorsal e ventral. Geralmente estão presentes dois linfonodos de cada lado, um deitado dorsal ao outro no tecido adiposo na superfície lateral do músculo serrátil ventral e escaleno, cranial ao músculo supraespinhal. Eles são cobertos superficialmente pelos músculos cleidocefálico, omotransverso, e, em sua extremidade dorsal, pelo músculo trapézio. A artéria e veia cervical superficial encontram-se medial às regiões caudais dos linfonodos à medida que percorrem cranialmente o ombro na fossa entre o ombro e o pescoço. O linfonodo cervical superficial mais ventral pode invadir a traqueia do lado direito, e o esôfago e traqueia, no lado esquerdo. A maioria dos linfonodos são ovais e um pouco achatados. Eles possuem aproximadamente 30 mm de comprimento e menos de 10 mm de espessura (Miller, 2013).

Os vasos linfáticos aferentes vêm principalmente da pele da região caudal da cabeça, faringe, uma parte do pavilhão auricular, superfície lateral do pescoço e todo o membro torácico, exceto uma região variável no lado medial do braço e antebraço, o ombro e a porção cranial da parede torácica. Mahorner et al. (1927), após realizar injeções na glândula tireóide de cães, revelou conexões eferentes com os linfonodos cervicais superficiais, troncos traqueais e as veias da base do pescoço. Os ductos linfáticos eferentes

conectam os linfonodos do linfocentro e desembocam no ducto linfático direito. No lado esquerdo os linfonodos cervicais superficiais desembocam no ducto torácico. Em ambos ou em cada lado eles podem desembocar na veia jugular externa diretamente. Vasos linfáticos eferentes da glândula mamária torácica cranial geralmente drenam para o linfonodo axilar, mas também podem drenar para os linfonodos cervicais superficiais (Patsikis e Dessiris, 1992).

O linfocentro cervical profundo consiste em linfonodos cervicais profundos craniais, mediais e caudais, localizados ao longo da porção cervical da traqueia em cada lado. Eles são extremamente pequenos e variam em número e em tamanho. Podem ser pouco visíveis ou possuírem vários milímetros de comprimento. Os linfonodos menores são esféricos a ovóides e os maiores são geralmente alongados e paralelos ao eixo longo da traqueia. Os linfonodos cervicais profundos craniais estão presentes em aproximadamente 30% dos cães e estão localizados entre a extremidade caudal do linfonodo retrofaríngeo medial e dorsomedial à glândula tireóide ao longo da bainha carótidea, ou na faringe, cranial à glândula tireóide. Os linfonodos cervicais profundos mediais estão presentes em aproximadamente 6% dos cães e raramente são encontrados em ambos os lados. Geralmente ficam ao longo da bainha carótidea, mas pode situar-se ventralmente à traqueia no terço médio do pescoço. Os linfonodos cervicais profundos caudais estão presentes em aproximadamente 26% dos cães e, semelhantes aos linfonodos cervicais profundos mediais, raramente são encontrados bilateralmente (Baum, 1918).

Em 11 (64,7%) de 17 cães dissecados por Baum (1918), um único linfonodo cervical profundo caudal foi localizado na parte ventral da superfície da traqueia, nos outros 6 (35,2%) cães havia dois ou mais linfonodos em posição transversal na superfície ventral do terço caudal da traqueia. Os linfonodos cervicais profundos caudais não foram identificados nos 6 cadáveres do estudo em felinos de Restrepo, et al. (2019). Entretanto, foram identificados em 11 (30,5%) dos 30 felinos vivos do mesmo estudo, por meio da tomografia computadorizada, não sendo identificados pela ultrassonografia. Os linfonodos cervicais profundos craniais e médios não foram identificados no exame anatômico, ultrassonográfico e tomográfico nessa espécie.

Os vasos linfáticos aferentes para os linfonodos cervicais profundos vêm da laringe, glândula tireóide, traqueia, esôfago e as últimas cinco ou seis vértebras cervicais. Os vasos linfáticos eferentes de cada linfonodo localizado cranialmente tornam-se uma parte dos vasos linfáticos aferentes do linfonodo localizado caudalmente. Desta forma, o

linfonodo cervical cranial profundo recebe linfa do linfonodo retrofaríngeo medial. Os linfonodos cervicais profundos caudais drenam para o ducto linfático direito ou ducto torácico esquerdo. Em ambos os lados, eles podem desembocar no tronco da traqueia ou no linfonodo mediastinal cranial (Miller, 2013).

3.4. Drenagem linfática mamária em gatas

Gatas no geral possuem quatro pares de glândulas mamárias, distribuídas ao longo da face ventral do tronco (Ito et al., 1996), sendo os dois primeiros pares denominados mama torácica cranial e caudal (M1 e M2) e os dois últimos pares mama abdominal cranial e caudal (M3 e M4), raramente possuem o quinto par, seria a mama inguinal que quando existente é rudimentar (Figura 3) (Cassali et al., 2018).

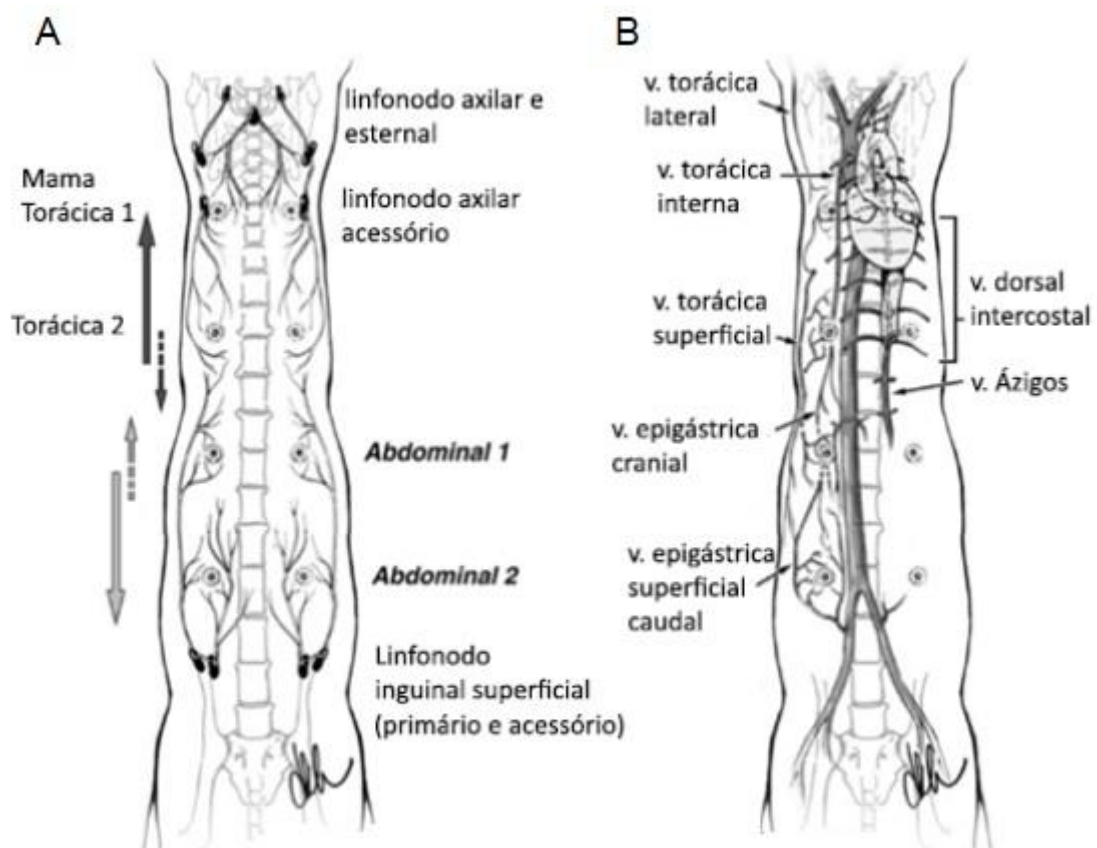


Figura 3: Quatro pares de glândulas mamárias da gata (A) drenagem linfática; (B) drenagem venosa das glândulas. Giménez et al. (2010), adaptado por Vidor (2019)

Os linfocentros axilares e inguinfemorais são classificados segundo a nomenclatura anatômica do Comitê Internacional de Nomenclatura Anatômica Veterinária (2017) em linfonodo axilar próprio, axilares primários costais e axilares acessórios, e linfonodos inguinais superficiais (escrotais ou mamários), subilíacos e

epigástricos caudais superficiais (Raharison e Sautet, 2006). Esses linfonodos não são normalmente palpáveis em gatos, apenas se aumentados de tamanho e consistência (Goepgui e Penialba, 2004). Metástases iniciais podem estar presentes, como células isoladas submicrometástases (até 0,2mm) ou micrometástases (0,2-2,0mm), sem resultar em alterações macroscópicas nos linfonodos, podendo levar vários meses até que demonstrem linfadenomegalia palpável (Turner et al., 1997).

O linfocentro axilar é composto pelo linfonodo axilar, e, particularmente em felinos pelos linfonodos axilares acessórios, presentes em 97% dos gatos, usualmente em duplicidade, e, raramente, único ou em número de três (Raharison e Sautet, 2006). Medem de 0,2 a 1,5 cm e são localizados, usualmente, na porção média ou caudal da região axilar, após abertura ou afastamento das fibras do músculo peitoral largo, envolvidos por tecido adiposo, na porção distal da face medial do músculo redondo maior, entre a primeira e segunda costelas, ventralmente à veia e a artéria toracodorsal (Bezuidenhout, 2013). Possuem geralmente, dois linfonodos inguinais superficiais encontrados de cada lado, sendo denominados cranial e caudal, entretanto, ocasionalmente pode haver apenas um linfonodo de cada lado (Perlini et al., 2017). Medem de 0,2-2,0cm e são localizados, envolvidos por tecido adiposo, imediatamente dorsais à mama abdominal caudal, cranialmente ao osso púbico em 3-4cm.

No estudo de Raharison e Sautet (2006) foi pesquisada a drenagem linfática mamária em gatas, observando-se que quando injetado nanquim na mama torácica cranial (M1) a tinta era drenada para o linfocentro axilar (11/14), os outros linfocentros não pigmentaram com a tinta, mantendo-se negativos (3/14). Na mama torácica caudal (M2) 100% dos animais drenaram para linfocentro axilar (27/27), porém (6/27) drenaram concomitantemente para os linfonodos inguinais superficiais. Sendo assim, as mamas torácicas (cranial e caudal) drenam para o linfocentro axilar ipsilateral, entretanto, em até 23% dos casos, a mama torácica caudal pode também drenar em direção ao linfonodo inguinal superficial.

Ainda segundo o estudo de Raharison e Sautet (2006), quando o corante nanquim foi injetado na mama abdominal cranial (M3) 100% dos animais drenaram para o linfocentro inguinofemoral (28/28), porém (17/28) drenaram conjuntamente para o linfocentro axilar. A mama abdominal caudal (M4) drenou para o linfocentro inguinal (13/16) e os outros animais (3/16) não pigmentaram com o nanquim. Portanto, as mamas abdominais (cranial e caudal) drenam para o linfocentro inguinofemoral, entretanto, em até 65% dos casos, a mama abdominal cranial drena em direção ao linfonodo axilar.

Adicionalmente, os linfonodos esternais craniais recebem a drenagem linfática da mama torácica cranial (7/8), torácica caudal (9/9) e abdominal cranial (5/8).

A ressecção cirúrgica do linfocentro axilar é dificultosa, principalmente na espécie felina, o que pode levar a erros no prognóstico por prejuízo na identificação de metástases (Cassali et al., 2018). Sendo assim, a técnica de biópsia do linfonodo sentinela torna-se extremamente importante, considerando a alta incidência de neoplasias mamárias em animais não castrados, representando 50-70% de todos os tumores na cadela e 25% nas gatas (Sorenmo et al., 2013). Apesar do menor número de estudos relacionados à drenagem linfática e identificação do linfonodo sentinela em felinos, o azul patente violeta 2,5% é indicado para a utilização na espécie, favorecendo a identificação trans-cirúrgica dos linfonodos axilares (Cassali, et al., 2019). Tendo em vista o padrão linfático observado na espécie, atualmente recomenda-se a realização da mastectomia radical bilateral, em duas etapas, com a exérese do linfonodo axilar e inguinal do lado ipsilateral ao tumor em gatas com neoplasia mamária (Gemignani et al., 2018).

3.5. Linfografia direta

Atualmente, existem muitos métodos descritos para identificação do linfonodo sentinela. No entanto, métodos mais precisos são restritos a instituições de referência devido ao alto custo e necessidade de equipamentos especializados, incluindo o uso de substâncias radioativas, e ainda faltam estudos sobre o emprego de determinados fármacos na medicina veterinária. A palpação do linfonodo e citologia carecem de sensibilidade e especificidade na avaliação de metástases para os linfonodos em pacientes oncológicos, sendo necessária avaliação histopatológica para confirmar a presença ou ausência de metástases (Fournier et al., 2018).

Muitos corantes são atualmente utilizados na identificação direta dos linfonodos, sendo o corante azul patente, azul de metileno, azul de isossulfan, verde de indocianina, fluoresceína e hemossiderina, os mais comuns, além dos radiofármacos como o Tecnécio-99. Em seres humanos, o azul patente é o corante mais utilizado para linfografia direta em cirurgias oncológicas no Brasil e Europa (Valadares, 2015). É indicado no estudo da circulação linfática, localização dos vasos linfáticos em linfografia e identificação do linfonodo sentinela em pacientes oncológicos com linfonodos clinicamente normais. Além disso, o azul patente pode ser empregado na localização de áreas necrosadas de queimaduras vastas e profundas, localização de trajetos arteriais, localização de orifícios uretrais e de orifícios dos canais salivares no decorrer da sialografia. O corante apresenta

boa biocompatibilidade e ausência de citotoxicidade, mesmo em altas concentrações (Thaler et al., 2011).

O corante é injetado por via intradérmica, peritumoral ou, quando na mama, na região subpapilar, 15-30 minutos antes do procedimento cirúrgico. A aplicação intradérmica peri-tumoral de azul patente violeta 2,5% é indicada, na dose de 2mg / kg, não excedendo o volume de 1 ml por paciente (Cassali, et al., 2019). Após a injeção, o corante é drenado pelo sistema linfático, permitindo a visualização da cadeia linfática regional. As vantagens desse método incluem as boas taxas na detecção do linfonodo pela marcação de coloração azul, simplicidade na execução da técnica e baixo custo (Pinheiro et al., 2003; Bianchi, 2015; Valadares, 2015). Figura 4.

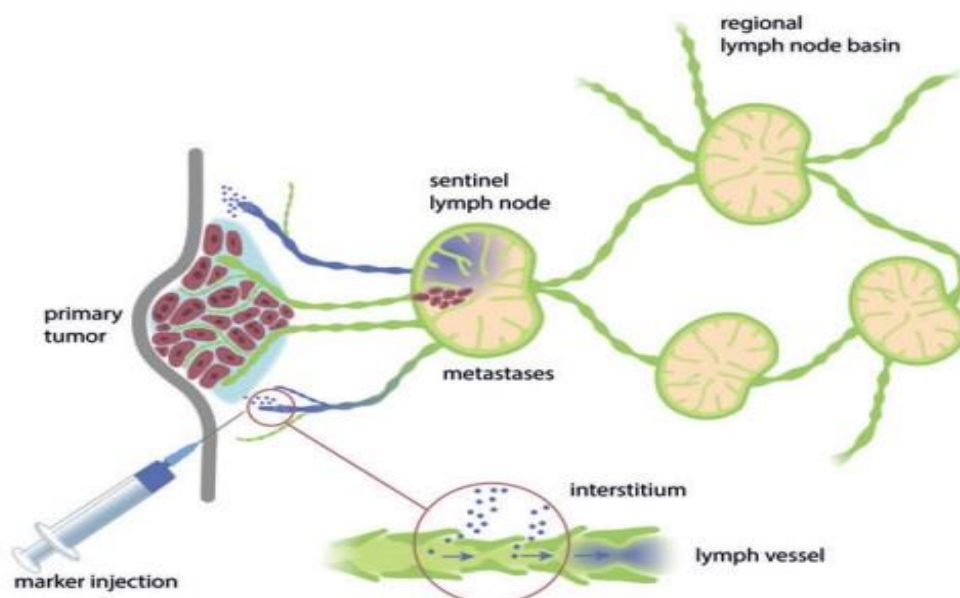


Figura 4: Linfografia direta utilizando corante azul; o corante é injetado em 4 quadrantes no tecido peritumoral, a injeção intratumoral deve ser evitada; o corante é levado para os vasos linfáticos aferentes e é drenado para o linfonodo sentinela. Beer, et al. (2017).

Em estudo de Pinheiro et al. (2003), analisando 44 linfonodos, foram encontrados 90,9% (40/44) dos linfonodos axilares em cadelas submetidas à mastectomia após aplicação do corante azul patente por via subpapilar. Bianchi (2015) encontrou 95,9% (47/49) dos linfonodos axilares com o uso do mesmo corante por via peritumoral. Alguns fatores podem ser determinantes na taxa de sucesso de identificação do linfonodo sentinela. Entre eles a experiência do cirurgião e a ocorrência de falso negativo devido ao bloqueio linfático pela formação de êmbolos ou compressão mecânica em caso de tumores de grandes dimensões (Quadros e Gebrim, 2007; Valadares, 2015).

A solução de azul patente é eliminada de 24 a 48 horas pela bile e através da urina, esta pode tornar-se verde ou azulada (Bianchi, 2015; Valadares, 2015). Nas cadelas, a coloração da pele em tom azulado foi observada por até 24 horas após aplicação, mas reações adversas com o uso do corante ainda não foram descritas. (Pinheiro et al., 2003).

Em seres humanos, reações alérgicas raramente ocorrem após a injeção dos corantes. Estudos recentes demonstram que as complicações oriundas da aplicação dos corantes como azul patente são raras em mulheres, sendo relatadas reações de hipersensibilidade em menos de 1,5% das pacientes (Urban et al., 2001). Tais reações são menos frequentes quando o azul patente é usado em comparação com outro corante, como o azul isossulfan (Lingham, et al., 1997). Entre as recomendações ao utilizar o corante vital em humanos, está a realização de teste pré-injeção com um volume muito pequeno injetado por via intradérmica para avaliar qualquer reação local pelo menos 24 horas antes do estudo definitivo (Lingham, et al., 1997). Isso pode ser aconselhável em animais suscetíveis a reações alérgicas.

A vantagem do uso de radiofármacos, como o tecnécio 99 (Tc99m) na linfografia direta, é a maior sensibilidade da técnica em comparação ao uso dos corantes. A utilização de radiofármacos consegue indicar o número e a localização do linfonodo sentinela e permite a visualização de linfonodos mais profundos. Contudo, a técnica tem alto custo, necessita de profissionais especializados e equipamentos para leitura e detecção da radiação, bem como descarte apropriado dos resíduos radioativos, não sendo utilizado na Medicina Veterinária (Pinheiro et al., 2003, Pereira, 2005).

4. MATERIAL E MÉTODOS

O projeto foi submetido à aprovação pela Comissão de Ética no Uso de Animais da UFMG (Anexo 1). O local de execução da pesquisa foi o Hospital Veterinário da EV-UFMG. Este estudo foi realizado em cadáveres frescos (óbito em até 24 horas), com destino autorizado pelo tutor, após assinatura de termo de autorização (Anexo 2), oriundos do HV-UFMG e de clínicas veterinárias particulares localizadas em Belo Horizonte, Minas Gerais. Os critérios de inclusão utilizados foram óbito em até 24 horas e tecidos cutâneo e subcutâneo íntegros e sem lesões aparentes, sejam elas lesões erosivas ou ulcerativas na pele ou neoplasias, como o linfoma. Cadáveres com tempo de congelamento superior a 24 horas, com lesões em cabeça e pescoço e mastite, tumores em cadeias mamárias ou linfonodos reativos foram excluídos do estudo.

Para o estudo post-mortem em cabeça e pescoço foram selecionados 25 cadáveres de felinos de ambos os sexos, sem lesões aparentes em cabeça e pescoço. Dentre os 25 cadáveres, foram selecionados 13 cadáveres de gatas para o estudo da drenagem linfática nas mamas.

4.1. Linfografia direta

Para dilatação dos vasos linfáticos nos cadáveres, foi administrado 1 ml de peróxido de hidrogênio 3%, pela via intradérmica, ou, nas mamas, subpapilar, sendo realizada massagem do local, por um a dois minutos, após a aplicação. Na sequência, o corante azul patente violeta 2,5%, foi administrado utilizando uma seringa de 3 ml com agulha 25 G acoplada, por via intradérmica, na dose de 2mg/kg, dividido nas regiões do plano nasal, pina da orelha direita, e região de alopecia pré-auricular esquerda (Figura 5). Para o estudo da drenagem linfática nas mamas, o corante foi administrado, em seis gatas, também pela via intradérmica, nas mamas torácica cranial do lado direito e abdominal cranial do lado esquerdo, e, em sete gatas, nas mamas torácica caudal do lado direito e abdominal caudal do lado esquerdo.

Após 15 minutos foi realizada a linfadenectomia conforme a técnica cirúrgica descrita por Wright, et al. (2017). Os linfonodos foram descritos quanto o número, tamanho e localização e submetidos à avaliação histológica no laboratório de Patologia da EV-UFGM.

A



B



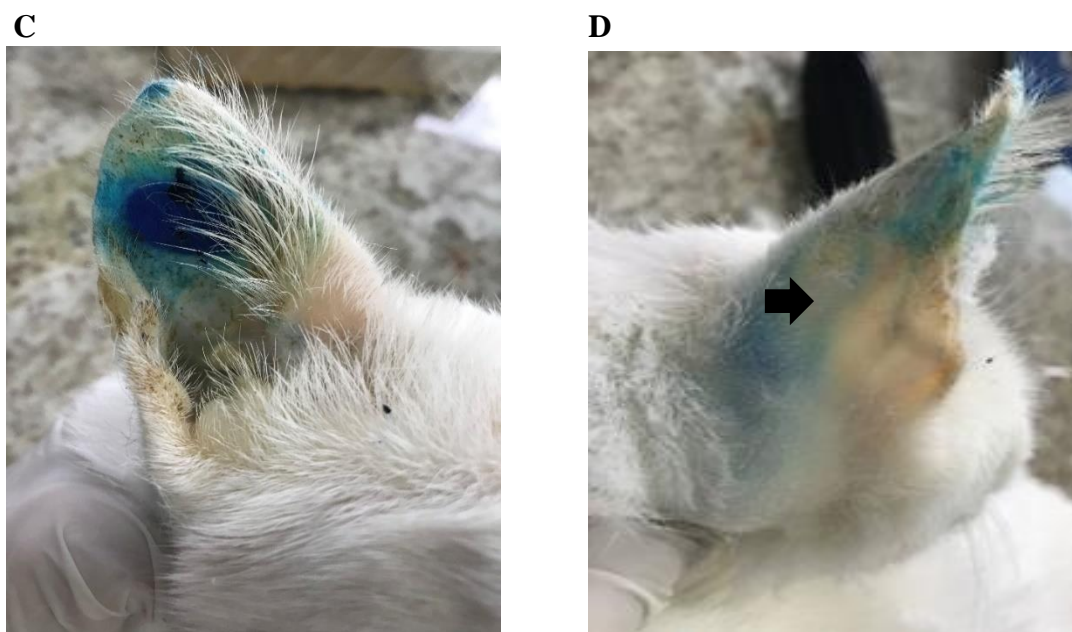


Figura 5: Aplicação do corante azul patente violeta 2,5% em A – alopecia pré-auricular esquerda; B – Coloração da região mandibular ventral após aplicação no plano nasal; C – Pina da orelha direita; D – vasos linfáticos corados após aplicação na pina da orelha direita

4.2. Técnica cirúrgica linfadenectomia

A técnica cirúrgica foi realizada seguindo Wright et al. (2017). Para a exérese dos linfonodos da cabeça e pescoço, os cadáveres foram posicionados em decúbito dorsal ou lateral, de acordo com a área de drenagem esperada para cada região. Foi realizada tricotomia ampla para melhor visualização e acesso cirúrgico aos linfonodos.

O linfonodo mandibular foi palpado próximo ao ângulo caudal da mandíbula e pressionado digitalmente, procedendo com a incisão de pele paralela ao ângulo da mandíbula, diretamente sobre o linfonodo (Figura 6). Procedendo com a divulsão do tecido subcutâneo até que o linfonodo localizado superficialmente seja encontrado. A dissecação roma foi realizada de forma cuidadosa, identificando a veia facial, que se encontra diretamente ventral a este linfonodo. O linfonodo foi suspenso com uma pinça Allis ou com o auxílio de uma sutura de ancoragem, procedeu-se com a dissecação do tecido circundante. O mesmo procedimento foi realizado no linfonodo contralateral. Foi realizada a redução do espaço morto com padrão de sutura simples contínuo, com fio absorvível monofilamentar poliglicaprone 3-0 (Bioline®) e dermorrafia com fio inabsorvível náilon 3.0 (Shalon®), padrão simples interrompido.

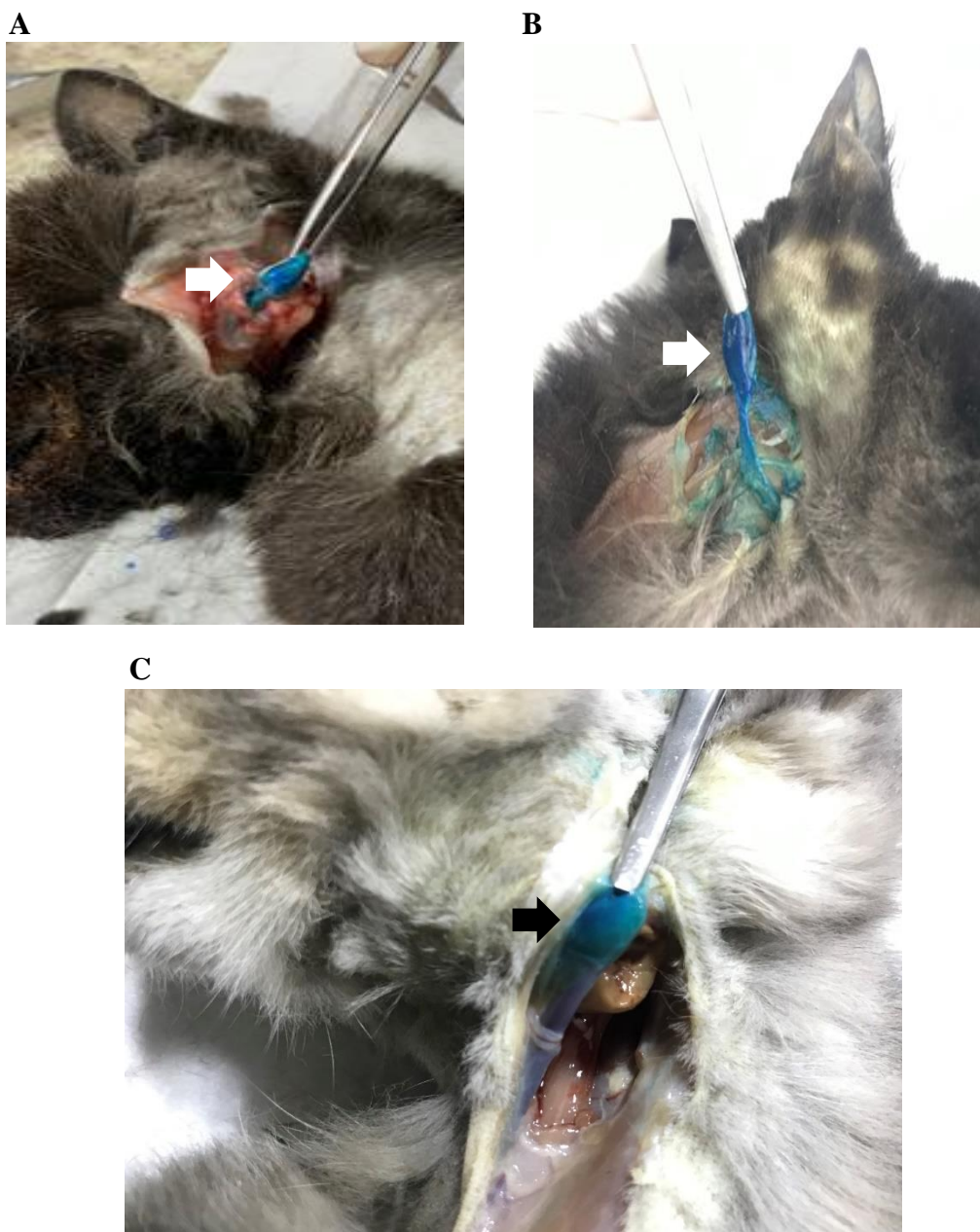


Figura 6: Linfonodo mandibular após aplicação do corante azul patente violeta 2,5% no plano nasal

Os linfonodos parotídeos localizam-se profundamente na borda rostro-dorsal da glândula salivar parótida, caudal ao arco zigomático e ao músculo masseter adjacente, não são palpáveis. Foi realizada incisão diagonal de pele sobre a base da orelha, divulsão do tecido subcutâneo, identificação e afastamento da glândula parótida e identificação do linfonodo parotídeo (Figura 7). Este foi suspenso com pinça Allis, os vasos foram ligados com fio poliglecaprone 3.0 (Bioline®), redução do espaço morto com o mesmo fio e dermorráfia com náilon 3.0 (Shalon®), padrão simples interrompido.

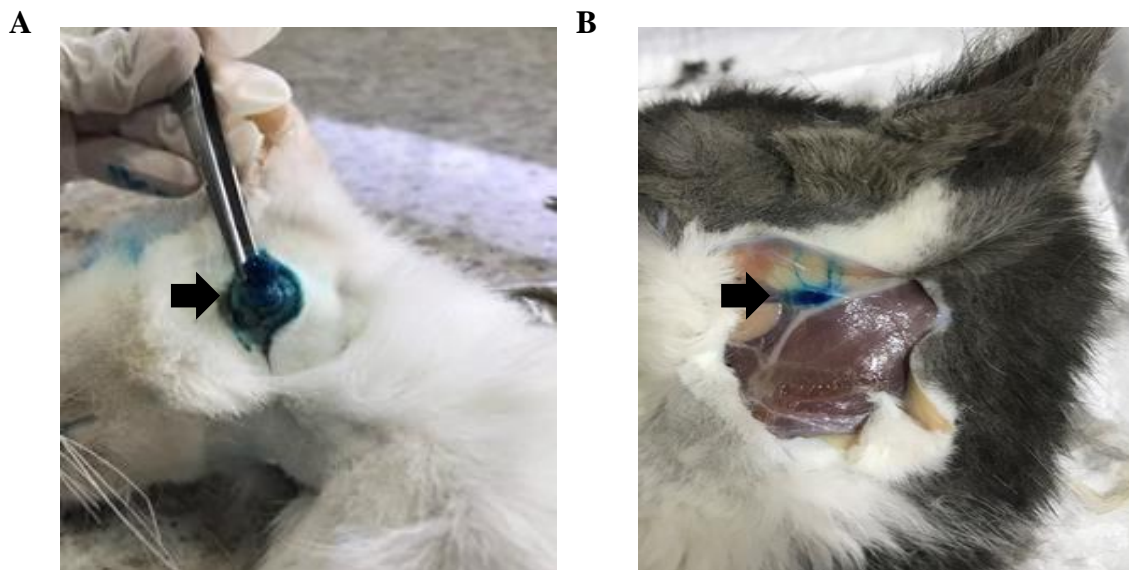


Figura 7: Linfonodo parotídeo corado após aplicação do corante azul patente violeta 2,5 % na região de alopecia pré-auricular esquerda

Linfonodos retrofaríngeos mediais clinicamente saudáveis não são palpáveis. Para a sua remoção foi realizada uma incisão na linha média cervical ventral, estendendo-se a partir da porção cranial do ângulo da mandíbula e cranialmente à laringe (cartilagem tireoide) (Figura 8). Foi realizada dissecação romba dos tecidos adjacentes utilizando o arco venoso hióide como ponto de referência para a orientação, sendo o linfonodo retrofaríngeo localizado caudal ao arco, muitas vezes proeminente e pelo nível da cartilagem cricóide. O linfonodo retrofaríngeo medial foi identificado, dorsal e ligeiramente caudal à glândula salivar submandibular, facilmente palpável, paralela à veia linguofacial, e caudo-medial à bifurcação linguofacial. A glândula salivar foi retraída lateral e cranialmente, bem como o músculo esternocéfálico lateralmente, procedendo com a remoção dos linfonodos retrofaríngeos mediais. Redução do espaço morto com fio poliglecaprone (Bioline®) 3-0. Dermorrafia com náilon 3-0 (Shalon®), padrão simples separado.

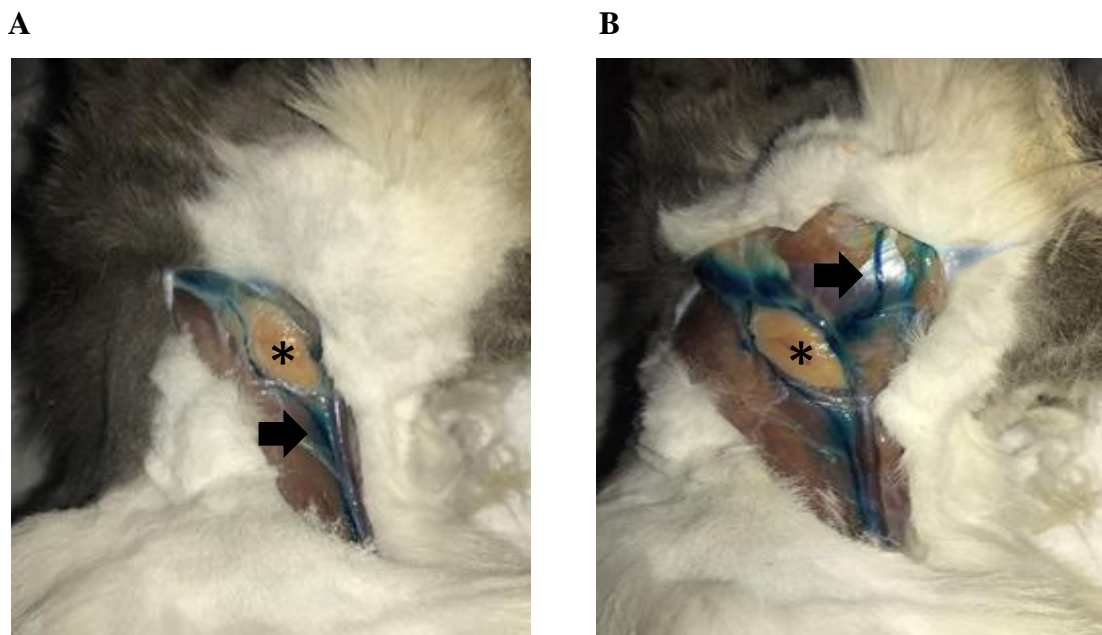


Figura 8: Vasos linfáticos corados pelo azul patente violeta 2,5% drenando para linfonodo retrofaríngeo medial. * Glândula submandibular.

Para a exérese dos linfonodos cervicais superficiais e profundos, deve-se palpar os linfonodos externamente na extremidade do ombro, medialmente à escápula e tórax. Foi realizado uma incisão de 3 a 5 cm cranial ao ombro, estendendo-se cranialmente em direção ao músculo omotransverso (Figura 9). Foi localizado e excisado o linfonodo, medial ao músculo cleidocefálico e omotransverso e músculos supraespinhais da escápula, procedendo com a sutura do subcutâneo com fio caprofyl 3-0 (Bioline®). Dermorrafia com fio náilon 3-0 (Shalon®), padrão simples separado.



Figura 9: Linfonodo cervical superficial corado pelo azul patente violeta 2,5%

Com o animal em decúbito dorsal, os membros torácicos foram retraídos e fixados à mesa, permitindo melhor visualização da axila. Foi traçada uma linha demarcando a axila, dividida em três partes (cranial, média e caudal). Posteriormente foi realizada uma incisão de pele na porção central da axila, seguida de divulsão do subcutâneo e afastamento do músculo peitoral profundo, permitindo a identificação do (s) linfonodo (s) axilar (es) adjacente (s) ao músculo grande dorsal, entre as veias torácica lateral e axilar, na face medial do braço. Foi realizada a ligadura dos vasos linfáticos e sanguíneos com poliglecapronel 3-0 (Bioline®) no hilo do linfonodo a ser removido. A síntese dos tecidos foi realizada com o mesmo fio, unindo as fibras musculares afastadas, com padrão simples contínuo, seguido de sutura do espaço morto, no mesmo padrão, e pele, com padrão simples interrompido, fio náilon 3-0 (Shalon®).

Para a exérese dos linfonodos do linfocentro inguinal, o paciente foi mantido em decúbito dorsal e os membros pélvicos foram retraídos e fixados à mesa. Foi realizada incisão cutânea, mediana retro-umbilical caudal, imediatamente após a última glândula mamária, com divulsão do subcutâneo, exposição do (s) linfonodo (s), ligadura dos vasos e ressecção. Seguida de sutura simples contínua para redução do espaço morto e sutura da pele com padrão simples interrompido. Os linfonodos foram descritos quanto à coloração com o azul patente, número, tamanho e localização e submetidos à avaliação histológica.

4.3. Análise histológica

A avaliação histológica das peças foi realizada no Laboratório de Patologia da EV-UFMG. O processamento histológico ocorreu em cinco etapas: análise macroscópica e clivagem, processamento tecidual, microtomia, montagem das lâminas, coloração e análise do patologista.

A análise macroscópica consistiu em mensurar o tamanho dos tecidos presumíveis como linfonodos, a coloração externa e interna, o aspecto e a consistência do material. Em seguida, um fragmento representativo foi clivado com navalha e alocado em um cassete histológico com a identificação da amostra da seguinte forma: código da amostra + área onde o corante foi aplicado (sendo A - pina da orelha direita; B - Plano nasal; C - alopecia pré-auricular esquerda; D - mama torácica cranial direita; E - mama abdominal cranial esquerda; F - mama torácica caudal direita; G - mama abdominal caudal esquerda (Figura 10).

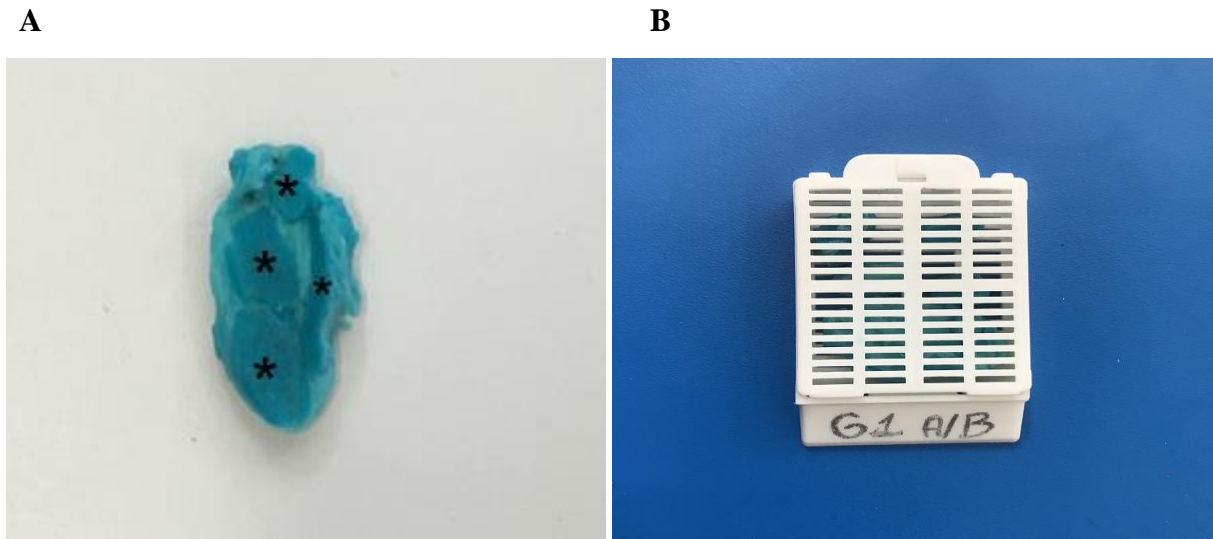


Figura 10: Análise macroscópica e acondicionamento em cassete: A – Quatro linfonodos mandibulares esquerdos destacados pelo *; B – cassete com os linfonodos parotídeos e mandibulares

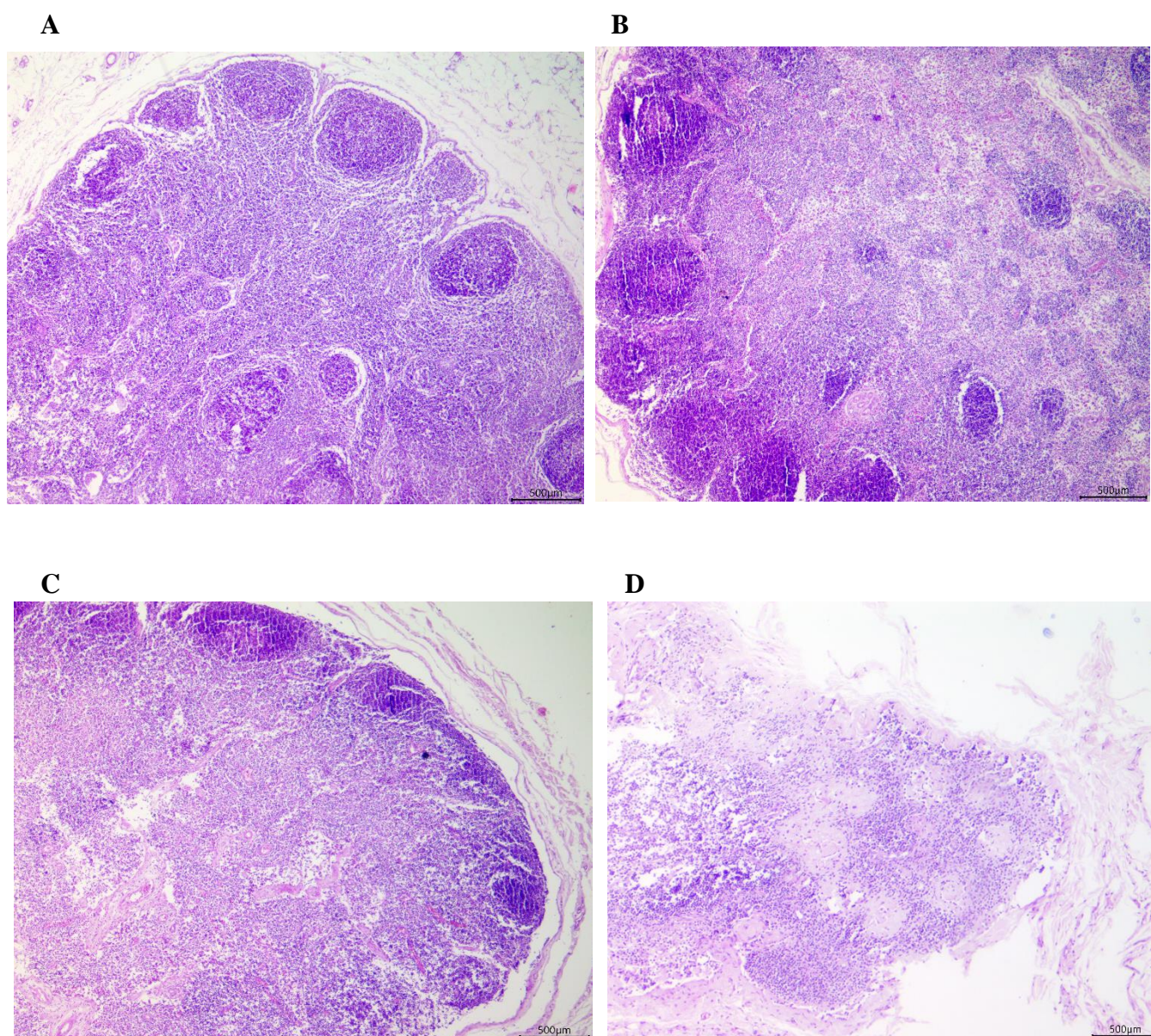
O processamento tecidual foi realizado em três etapas (desidratação, diafanização e inclusão em parafina) em equipamento denominado histotécnico, cujo objetivo principal é tornar os fragmentos rígidos para o corte durante a microtomia. Esta foi realizada por meio de cortes finos e uniformes, de 3 a 5 micrômetros de espessura, a partir do material emblocado em parafina, após o desbaste e nivelamento desses blocos até atingir o tecido. As fatias de tecido foram imersas em água com álcool 70% e, posteriormente, em banho maria de água a 40°C para a confecção das lâminas (Luna, 1868).

Para a coloração, as lâminas foram alocadas na estufa a 70°C por meia hora para desparafinizar. Procedendo-se com a imersão em xilol e coloração com Hematoxilina e Eosina (HE), sendo a hematoxilina (corante básico) responsável por corar o núcleo em roxo e a eosina (corante ácido) em corar o citoplasma e matriz extracelular em rosa. Após a coloração, a lamínula foi presa sob a lâmina com auxílio de resina líquida.

A criteriosa leitura das lâminas foi realizada pela equipe do Laboratório de Patologia da EV-UFMG (Figura 12).



Figura 11: Bloco de parafina e lâmina após coloração



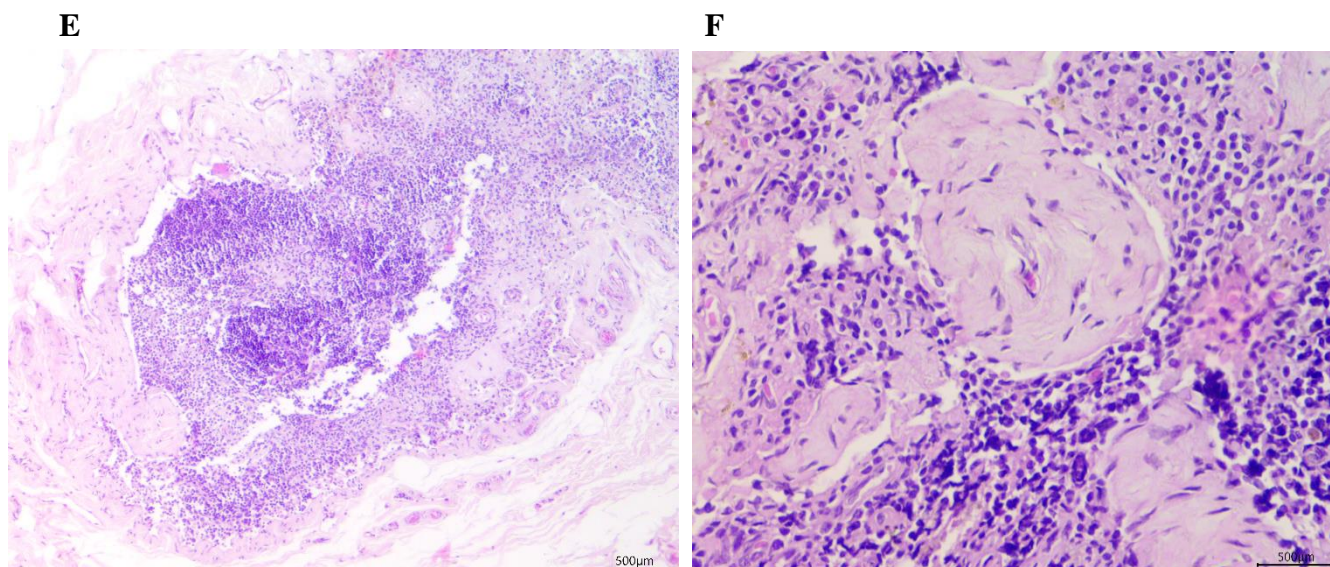


Figura 12: Microscopia linfonodos corados com Hematoxilina Eosina (HE). A e B: mandibulares; C e D parotídeos; E e F: retrofaríngeo.

4.4. Análise estatística

Foi realizada análise estatística descritiva. Todas as informações coletadas foram transferidas para uma planilha de Excell (Microsoft Corp.), incluindo número, tamanho e localização dos linfonodos. A partir de uma análise estatística descritiva foi avaliado qual o linfonodo sentinela mais frequente e as variações da drenagem linfática normal encontradas. O teste de qui-quadrado foi utilizado para análise de dispersão de frequência de linfonodos que receberam a drenagem linfática, de acordo com a região de administração do corante azul patente violeta 2,5%. Para tanto foi utilizado o software GraphPadPrism v. 6.02, sendo considerado o índice de significância de 5%.

5. RESULTADOS

O número total de cadáveres submetidos ao estudo foi de 25 gatos, sendo 12 (48%) machos e 13 (52%) fêmeas, a idade variou de 1 a 16 anos ($5,1 \pm 3,8$), peso variou de 1,8 a 6,0kg ($3,1 \pm 1,2$) bem como a raça, sendo a sua maioria (96%) sem raça definida. Na linfografia direta das regiões de cabeça e pescoço, realizada nos 25 gatos, foi possível identificar o linfonodo em 23 casos, totalizando 125 linfonodos corados pelo azul patente e confirmados histologicamente. Na linfografia direta da região das mamas, realizada em

13 gatas, foi possível identificar o linfonodo em 12 casos, totalizando 32 linfonodos corados pelo azul patente (Tabelas 1 e 2).

Linfonodo	Total
Parotídeo direito	32
Parotídeo esquerdo	31
Mandibular direito	25
Mandibular esquerdo	27
Retrofaríngeo direito	4
Retrofaríngeo esquerdo	2
Cervical superficial direito	2
Cervical superficial esquerdo	2
Total	125

Tabela 1.: Linfonodos região de cabeça e pescoço identificados em 25 gatos.

Linfonodo	Total
Axilar direito	16
Axilar esquerdo	2
Inguinal direito	2
Inguinal esquerdo	12
Total	32

Tabela 2.: Linfonodos mamários identificados em 13 gatas.

A aplicação do corante azul patente na pina da orelha direita resultou em drenagem predominante para o linfonodo parotídeo direito em 19/23 casos (82,6%) com $p < 0,0001$. Houve drenagem concomitantemente para o linfonodo parotídeo direito e cervical superficial direito em um caso (4,3%), parotídeo direito e retrofaríngeo direito em dois casos (8,6%) e apenas para o cervical superficial direito em um caso (4,3%), quando o corante foi aplicado nessa mesma região (Tabela 3). O número de linfonodos parotídeos direito identificados variou de 1 a 4, sendo que 14/23 (60,8%) animais apresentaram apenas um, 7/23 (30,4%) animais apresentaram 2 linfonodos e 1/23 (4,3%) animal apresentou 4 linfonodos. O tamanho variou de 0,3 a 2 cm ($1 \pm 0,44$), todos apresentaram formato alongado e consistência firme. Todos os linfonodos parotídeos foram localizados sob glândula parótida direita, ventral à base da cartilagem auricular, caudal ao arco zigomático e ao músculo masseter. O número de linfonodos cervicais superficiais direito encontrados foi um em todos os casos, o tamanho variou de 0,7 a 2 cm ($1,35 \pm 0,65$), todos apresentaram formato alongado, achatado dorso-ventralmente e consistência firme. Foram localizados cranialmente à articulação escápulo-umeral direita, cobertos pelos

músculos cleidocefálico e omotransverso. O número de linfonodos retrofaríngeos direito encontrados foi um nos dois casos, o tamanho variou de 1 a 0,6 cm ($0,8 \pm 0,2$), todos apresentaram formato arredondado e consistência firme (Tabela 4). Foram localizados ventralmente à asa do atlas, cobertos pelo músculo esfíncter profundo do pescoço.

Pina da orelha direita	
Linfonodo	Frequência
Parotídeo direito	19/23 (82,6%)
Parotídeo direito + Cervical superficial direito	1/23 (4,3%)
Parotídeo direito + Retrofaríngeo direito	2/23 (8,6%)
Cervical superficial direito	1/23 (4,3%)
p < 0,0001	

Tabela 3: Área de drenagem linfática com azul patente violeta 2,5% referente à pina da orelha direita em 23 gatos

Pina da orelha direita			
Linfonodo	n	Número de linfonodos (mediana)	Tamanho (cm) (média ± desvio padrão)
Parotídeo direito	22	1 – 4 (1)	0,3 – 2 (1 ± 0,44)
Retrofaríngeo direito	2	1	0,6 – 1 (0,8 ± 0,2)
Cervical superficial direito	2	1	0,7 – 2 (1,35 ± 0,65)

Tabela 4: Quantidade, número e tamanho dos linfonodos envolvidos na drenagem linfática da região da pina da orelha direita em 23 gatos.

A aplicação do corante azul patente no plano nasal resultou em drenagem predominantemente para os linfonodos mandibulares direito e esquerdo em 15/23 animais (65,2%), com $p < 0,0029$, mas também para o linfonodo mandibular direito em 1/23 animal (4,3%), mandibular esquerdo em 5/23 animais (21,7%). Em 1/23 animal (4,3%) houve drenagem concomitantemente para os linfonodos mandibulares direito e esquerdo e retrofaríngeos direito e esquerdo, e em 1/23 animal (4,3%), houve drenagem para os linfonodos mandibulares direito e esquerdo e retrofaríngeo direito (Tabela 5). O número de linfonodos mandibulares direito identificados variou de 1 a 3, sendo que, 10/18 (55,5%) animais apresentaram um, 6/18 (33,3%) animais apresentaram dois e 1/18 (5,5%) apresentou um linfonodo mandibular direito. O tamanho variou de 0,3 a 1,5 cm ($0,68 \pm 0,33$), todos apresentaram formato arredondado e consistência firme. Os linfonodos mandibulares foram localizados dorsal e ventral a veia linguo-facial, sob o músculo

esfíncter profundo do pescoço. O número de linfonodos mandibulares esquerdo identificados variou de 1 a 3, sendo que, 16/22 (72,7%) animais apresentaram um, 4/22 (18,1%) animais apresentaram dois e 1/22 (4,5%) três linfonodos. O tamanho variou de 0,2 a 1,4 cm ($0,58 \pm 0,28$), todos apresentaram formato arredondado e consistência firme. Foram localizados dorsal e ventral a veia linguo-facial, sob o músculo esfíncter profundo do pescoço. O número de linfonodos retrofaríngeos direito e esquerdo identificados foram dois e um, respectivamente. O tamanho variou de 0,2 a 0,5 cm ($0,35 \pm 0,15$) para o linfonodo retrofaríngeo direito, ambos apresentavam formato oval e consistência firme e foram localizados ventralmente à asa do atlas, cobertos pelo músculo esfíncter profundo do pescoço (Tabela 6).

Plano nasal	
Linfonodo	Frequência
Mandibular direito + esquerdo	15/23 (65,2%)
Mandibular direito	1/23 (4,3%)
Mandibular esquerdo	5/23 (21,7%)
Mandibular direito e esquerdo + retrofaríngeos direito e esquerdo	1/23 (4,3%)
Mandibular direito e esquerdo + retrofaríngeo direito	1/23 (4,3%)
(p < 0,0029)	

Tabela 5: Área de drenagem linfática com azul patente violeta 2,5% referente ao plano nasal em 23 gatos.

Plano nasal			
Linfonodo	n	Número de linfonodos (mediana)	Tamanho (cm) (calcular média \pm desvio padrão)
Mandibular direito	18	1 a 3 (1)	0,3 – 1,5 ($0,68 \pm 0,33$)
Mandibular esquerdo	22	1 a 3 (1)	0,2 – 1,4 ($0,58 \pm 0,28$)
Retrofaríngeo direito	2	1	0,2 – 0,5 ($0,35 \pm 0,15$)
Retrofaríngeo esquerdo	1	1	1

Tabela 6: Quantidade, número e tamanho dos linfonodos envolvidos na drenagem linfática da região de plano nasal em 23 gatos.

A aplicação do corante azul patente na área de alopecia pré-auricular esquerda resultou em drenagem predominantemente para o linfonodo parotídeo esquerdo em 21/23 animais (91,3%), com $p > 0,0001$, e para os linfonodos parotídeo esquerdo e cervical superficial esquerdo em 2/23 animais (8,6%) (Tabela 7). O número de linfonodos parotídeos esquerdo identificados variou de 1 a 4, sendo que, 17/23 (73,9%) animais apresentaram um, 5/23 (21,7%) apresentaram dois e 1/23 (4,3%) apresentou quatro

linfonodos. O tamanho variou de 0,4 a 2 cm ($0,99 \pm 0,42$), todos apresentaram formato alongado e consistência firme. Os linfonodos parotídeos esquerdo foram localizados sob glândula parótida esquerda, ventral à base da cartilagem auricular, caudal ao arco zigomático e ao músculo masseter. O número de linfonodos cervicais superficiais esquerdo encontrados foi apenas um nos dois casos. O tamanho variou de 0,7 a 0,9 cm ($0,8 \pm 0,1$), ambos apresentaram formato alongado e achatado dorso-ventralmente e consistência firme. Foram localizados cranialmente à articulação escápulo-umeral esquerda, cobertos pelos músculos cleidocefálico e omotransverso (Tabela 8)

Alopécia pré-auricular esquerda	
Linfonodo	Frequência
Parotídeo esquerdo	21/23 (91,3%)
Parotídeo esquerdo + Cervical superficial esquerdo	2/23 (8,6%)
(p < 0,0001)	

Tabela 7: Drenagem linfática com azul patente violeta 2,5% referente à área de alopecia pré-auricular esquerda em 23 gatos.

Alopécia pré-auricular esquerda			
Linfonodo	n	Número de linfonodos (mediana)	Tamanho (cm) (média ± desvio padrão)
Parotídeo esquerdo	23	1 – 4 (1)	0,4 – 2 ($0,99 \pm 0,42$)
Cervical superficial esquerdo	2	1	0,7 – 0,9 ($0,8 \pm 0,1$)

Tabela 8: Quantidade, número e tamanho dos linfonodos envolvidos na drenagem linfática da região da alopecia pré-auricular esquerda em 23 gatos.

A aplicação do corante azul patente na mama torácica cranial direita resultou em drenagem para o linfonodo axilar direito em todos os animais (5/6). Em um dos cadáveres não houve drenagem linfática. O número de linfonodos axilares direito identificados variou de 1 a 2, sendo que, 3/6 (60%) apresentaram um e 2/6 (40%) apresentaram dois linfonodos axilares. O tamanho variou de 0,1 a 0,3 cm ($0,2 \pm 0,05$) todos apresentaram formato arredondado e consistência firme. Foram localizados entre o 3° e 4° espaço intercostal, cobertos pelo músculo peitoral largo (Tabela 9).

Mama torácica cranial direita			
Linfonodo	n	Número de linfonodos (mediana)	Tamanho (cm) (calcular média ± desvio padrão)
Axilar direito	5	1 – 2 (1)	0,1 – 0,3 ($0,2 \pm 0,05$)

Tabela 9: Quantidade, número e tamanho dos linfonodos envolvidos na drenagem linfática da mama torácica cranial direita em 5 gatas.

A aplicação do corante azul patente na mama torácica caudal direita resultou em drenagem para o linfonodo axilar direito em 5/7 animais (71,4%), e para linfonodo axilar direito e inguinal direito em 2/7 animais (28,5%), com $p = 0,1088$ (Tabela 10). O número de linfonodos axilares direito identificados variou de 1 a 2, sendo que, 5/7 (71%) apresentaram um linfonodo e 2/7 (28,5%) apresentaram dois linfonodos. O tamanho dos linfonodos axilares direito variou de 0,2 a 0,4 cm ($0,26 \pm 0,11$), todos apresentaram formato arredondado e consistência firme. Foram localizados entre o 3° e 4° espaço intercostal direito, cobertos pelo músculo peitoral profundo. Foi identificado um linfonodo inguinal direito em ambos os cadáveres, o tamanho dos linfonodos foi de 0,3 cm, os dois apresentaram formato alongado e consistência firme e foram localizados caudalmente à artéria e veia pudenda externa direita (Tabela 11).

Mama torácica caudal direita	
Linfonodo	Frequência
Axilar direito	5/7 (17,4%) a
Axilar direito e inguinal direito	2/7 (28,5%) a
p = 0,1088	

Tabela 10: Área de drenagem linfática com azul patente violeta 2,5% referente à mama torácica caudal direita, em 7 gatas.

Mama torácica caudal direita			
Linfonodo	n	Número de linfonodos (mediana)	Tamanho (cm) (média ± desvio padrão)
Axilar direito	7	1 – 2 (1)	0,2 – 0,4 ($0,26 \pm 0,11$)
Inguinal direito	2	1	0,3

Tabela 11: Quantidade, número e tamanho dos linfonodos envolvidos na drenagem linfática da região de mama torácica caudal direita em 7 gatas.

A aplicação do corante azul patente na mama abdominal cranial esquerda resultou em drenagem para o linfonodo inguinal esquerdo em 4/5 animais (80%), e para o linfonodo axilar esquerdo em 1/5 animal (20%), com $p = 0,0578$ (Tabela 12). Em um dos cadáveres não houve drenagem linfática. O número de linfonodos inguiniais esquerdo identificados foi um em todos os casos e 2 linfonodos axilares esquerdo foram identificados em um dos animais. O tamanho dos linfonodos inguiniais esquerdo variou de 0,2 a 0,4 cm ($0,3 \pm 0,06$), todos apresentaram formato alongado e consistência firme. Foram localizados caudalmente à artéria e veia pudenda externa esquerda. Ambos os linfonodos axilares esquerdos identificados tinham 0,2 cm, formato arredondado e

consistência firme. Foram localizados entre o 3º e 4º espaço intercostal esquerdo, cobertos pelo músculo peitoral largo (Tabela 13).

Mama abdominal cranial esquerda	
Linfonodo	Frequência
Inguinal esquerdo	4/5 (80%) a
Axilar esquerdo	1/5 (20%) a
p = 0,0578	

Tabela 12: Área de drenagem linfática com azul patente violeta 2,5% referente à mama abdominal cranial esquerda em 5 gatas.

Mama abdominal cranial esquerda			
Linfonodo	n	Número de linfonodos (mediana)	Tamanho (cm) (média ± desvio padrão)
Inguinal esquerdo	4	2 (2)	0,2 – 0,4 (0,3 ± 0,06)
Axilar esquerdo	1	1	0,2

Tabela 13: Quantidade, número e tamanho dos linfonodos envolvidos na drenagem linfática da região de mama abdominal cranial esquerda em 5 gatas.

A aplicação do corante azul patente na mama abdominal caudal esquerda resultou em drenagem para o linfonodo inguinal esquerdo nos 7 animais (100%). Observou-se um único linfonodo inguinal esquerdo em todos os casos. O tamanho variou de 0,2 a 0,6 cm ($0,34 \pm 0,11$), todos apresentaram formato alongado e consistência firme (Tabela 14). Foram localizados caudalmente à artéria e veia pudenda externa.

Mama abdominal caudal esquerda			
Linfonodo	Total animais	Número de linfonodos (mediana)	Tamanho (cm) (calcular média ± desvio padrão)
Inguinal esquerdo	7	1	0,2 – 0,6 ($0,34 \pm 0,11$)

Tabela 14: Quantidade, número e tamanho dos linfonodos envolvidos na drenagem linfática da região de mama abdominal caudal esquerda em 7 gatas.

6. DISCUSSÃO

O corante azul patente violeta 2,5% é injetado por via intradérmica, peritumoral ou, quando na mama, na região subpapilar, 15-30 minutos antes do procedimento cirúrgico. A aplicação intradérmica peri-tumoral de azul patente violeta 2,5% é indicada, na dose de 2mg / kg, não excedendo o volume de 1 ml por paciente (Cassali, et al., 2019). Após a injeção, o corante é drenado pelo sistema linfático, permitindo a visualização da cadeia linfática regional. As vantagens desse método incluem as boas taxas na detecção do

linfonodo pela marcação de coloração azul, simplicidade na execução da técnica e baixo custo (Pinheiro et al., 2003; Bianchi, 2015; Valadares, 2015).

Como o sistema linfático cessa seu funcionamento post-mortem, a técnica de aplicação do peróxido de hidrogênio a 3%, peso molecular 34, 0147 g/mol, mostrou-se uma eficiente alternativa para a dilatação dos vasos linfáticos nos cadáveres do presente estudo, permitindo a drenagem do corante hidrossolúvel azul patente violeta 2,5%, peso molecular 582,66 g/mol, podendo ser utilizada nos estudos de anatomia e cirurgia. A técnica foi realizada conforme descrito por Suami et al. (2012), os quais observaram que o uso do peróxido de hidrogênio reage com as enzimas teciduais ao redor do local de injeção produzindo gás oxigênio, distendendo os vasos linfáticos dos cadáveres. A ausência de drenagem do corante pode ter ocorrido devido a falhas na conservação dos cadáveres, que se encontravam em estado de autólise. Isso reforça o que Suami et al. (2005) preconizavam sobre o estado de conservação do cadáver, que interfere diretamente no efeito do peróxido de hidrogênio 3%, diminuindo a sua reação nos casos em que o cadáver estivesse em estado avançado de decomposição.

O corante azul patente mostrou-se eficiente na identificação dos linfonodos da cabeça e pescoço em 92% dos gatos e na identificação dos linfonodos mamários em 92,3% das gatas. Em estudo de Pinheiro et al. (2003), analisando 44 linfonodos, foram encontrados 90,9% (40/44) dos linfonodos axilares em cadelas submetidas à mastectomia após aplicação do corante azul patente por via subpapilar. Bianchi (2015) encontrou 95,9% (47/49) dos linfonodos axilares com o uso do mesmo corante por via peritumoral. Alguns fatores podem ser determinantes na taxa de sucesso de identificação do linfonodo sentinela. Entre eles a experiência do cirurgião e a ocorrência de falso negativo devido ao bloqueio linfático pela formação de êmbolos ou compressão mecânica em caso de tumores de grandes dimensões (Quadros e Gebrim, 2007; Valadares, 2015).

Wells et al. (2006) demonstrou a eficácia da identificação do linfonodo sentinela em cães, incluindo aqueles com tumores mamários, com a administração intradérmica de 0,5mL de azul patente violeta 2,5% e/ou fluoresceína dissódica a 2%. Não houve interferência dos corantes no processamento, coloração ou interpretação (citológica ou histopatológica) das amostras, assim como observado no presente estudo. A injeção intradérmica de fluoresceína (0,5ml de 2% fluoresceína dissódica, preparada com 0,9% NaCl como solvente) permitiu a identificação de vasos linfáticos e linfonodos através da luz ultravioleta, e a intensidade da mancha foi adequada para a identificação imediata

dessas estruturas na dissecação post-mortem em 98% dos cães estudados. A visualização do corante nos linfonodos ocorreu dois minutos após injeção intradérmica, no entanto, as características dos corantes, como tempo de trânsito, não puderam ser avaliadas, uma vez que, as dissecações foram realizadas após a eutanásia. O acompanhamento do paciente e os efeitos colaterais também não foram avaliados neste estudo.

A maioria dos estudos demonstraram a eficácia e segurança das técnicas de detecção do linfonodo sentinela em cães, porém, além do modelo experimental descrito por Wong et al. (1991), utilizando o corante azul de isossulfan, não há mais estudos utilizando paciente felino como modelo (Sorenmo et al., 2013). O corante azul de metileno demonstrou ser seguro para uso em cães, mas não são recomendados para os felinos. O risco de oxidação e desnaturação de hemoglobina, resultando na formação de metahemoglobina e corpúsculos de Heinz, levando a hipóxia e anemia hemolítica (Sorenmo, et al., 2013). A linfocintilografia, hemossiderina e outros corantes, incluindo a fluoresceína, podem ser consideradas para a espécie felina. Embora não haja estudos de segurança e eficácia em gatos, o corante azul patente violeta a 2,5% foi recomendado para a identificação dos linfonodos axilares e inguinofemorais em cadelas e gatas com neoplasia mamária por Cassali, et. al, 2019.

A aplicação do corante azul patente na pina da orelha direita resultou em drenagem para os linfocentros parotídeo direito, retrofaríngeo e cervical superficial direito. Sendo que, em 88% dos casos somente o linfonodo parotídeo direito foi responsável pela drenagem da região. A aplicação do corante azul patente na área de alopecia pré-auricular esquerda resultou em drenagem para os linfocentros parotídeo e cervical superficial, sendo que o principal linfonodo identificado foi o parotídeo esquerdo, em 84% dos animais. O linfonodo parotídeo, bem como os retrofaríngeos, por estarem localizados mais profundamente e não serem clinicamente palpáveis, são comumente negligenciados na rotina cirúrgica. Entretanto, possuem grande relevância na drenagem linfática de determinadas áreas da cabeça. Uma alternativa seria a associação da linfografia indireta e direta para identificação do linfonodo sentinela em neoplasias localizadas nas regiões de pina da orelha e alopecia pré-auricular. Métodos indiretos, como o uso do Lipiodol ou iohexol associados ao diagnóstico por imagem são úteis para a localização de linfonodos mais profundos ou de difícil localização pela linfografia direta.

Os marcadores iodados lipossolúveis, como o Lipiodol Ultrafluid (480mg/mL) ®, são amplamente utilizados na medicina, para realização de sialografia, fistulografia e

principalmente para quimioembolização transarterial em carcinoma hepatocelular (Lencioni et al., 2016; Miszczuk et al., 2020). Deve ser administrado no volume de 1-3 mL/animal, peritumoral intradérmico, realizando a aplicação em quadrantes, ou intratumoral, em velocidade lenta, devendo-se aguardar de 5 minutos até 24 horas pós aplicação para a realização da radiografia ou tomografia computadorizada (Papadopoulou et al., 2009). Atualmente ainda não há trabalhos com tolerância e segurança em felinos, porém em cães já foi utilizado para realização de mapeamento linfático pré-cirúrgico (Patsikas et al., 2006).

Estudos de Grimes et al. (2017) demonstraram que a linfangiografia indireta com tomografia computadorizada utilizando contraste aquoso lipofílico é um método viável para identificar linfonodos sentinela em cães com massas na cabeça. No estudo, foi possível identificar o linfonodo sentinela em 89% dos animais (16/18). As varreduras devem ser realizadas imediatamente após a aplicação do contraste e a cada minuto até que o linfonodo sentinela seja identificado. A maioria dos linfonodos sentinela será identificado dentro de três minutos de contraste injeção. Em outro estudo piloto, a linfografia indireta com contraste radiográfico Lipiodol foi realizada como uma nova técnica a ser implementada na oncologia veterinária. O contraste iodado foi injetado ao redor o tumor primário de 30 cães, seguido radiografia pré-operatória e tomodensitometria. A técnica resultou na identificação do linfonodo em 29/30 dos cães (96%), no entanto, mais estudos são necessários para avaliar outros benefícios desta técnica e suas potenciais limitações (Brissot, et al., 2016).

Na Medicina, para aumentar a taxa de sucesso na identificação do linfonodo sentinela, a linfocintilografia é realizada com administração do Tecnécio (Tc99m), um radioisótopo inócuo derivado do molibdênio, que é rapidamente drenado para o linfonodo. Isso permite a identificação da cadeia linfática regional com um dispositivo portátil de medição radioativa (Albertini et al., 1996; Veronesi et al., 1999; Pinheiro et al., 2003). Apesar da alta sensibilidade demonstrada para esta técnica, sua associação com corantes vitais facilita a localização intraoperatória através visualização direta do linfonodo corado de azul (Veronesi et al., 1997).

Dentre as principais neoplasias localizadas na pina das orelhas, região de alopecia pré-auricular e plano nasal em gatos destaca-se o carcinoma espinocelular. É uma neoplasia maligna de células epidérmicas, as quais se diferenciam para queratinócitos, de crescimento lento e pouco metastático (Goldschmidt, et al., 2002). A pele e o tecido

subcutâneo são locais comuns de neoplasia primária em gatos e o carcinoma de células escamosas encontra-se entre os tumores mais frequentes nessas regiões (Rogers, 1994).

Os gatos de pelagem branca são mais predispostos a desenvolverem a doença quando comparados aos pigmentados, uma vez que, a neoplasia se desenvolve mais em áreas com pouco pelo e sem pigmento (Ruslander, et al., 1997). Além disso, existem outros fatores associados ao seu desenvolvimento, como a falta de pigmento na epiderme, perda de pelos ou cobertura de pelos muito esparsa nos locais afetados, infecções por papiloma vírus oncogênicos, queimaduras, cistos foliculares e ainda, doenças que possuem caráter inflamatório crônico (Goldschmidt, 2002; Rondelli, et al. 2016). A maioria das lesões está localizada na cabeça, mais frequentemente nas narinas, seguida pelas aurículas e pálpebras (Burrows et al., 1994; Ogilvie, et al., 2001). O tumor é localmente agressivo e com baixa taxa de metástase para linfonodos regionais e pulmão (Straw, 1998).

Em gatos e cães, os vasos aferentes do linfocentro parotídeo drenam as pálpebras e glândulas associadas, orelha externo, articulação temporomandibular, glândula salivar parótida, os músculos masseter, zigomáticos e conduto auditivo. Apesar de comumente negligenciados na rotina clínica-cirúrgica, o linfonodo parotídeo foi predominantemente o responsável pela drenagem do corante azul patente administrado na pina da orelha, no presente estudo. Os dois ou três vasos linfáticos eferentes do linfonodo parotídeo correm entre o músculo digástrico e a glândula salivar parótida, até o linfonodo retrofaríngeo medial. O linfocentro cervical superficial também pode participar dessa drenagem, conforme demonstrado nesse estudo. Os vasos linfáticos aferentes do linfocentro cervical superficial vêm principalmente da pele da região caudal da cabeça, faringe, uma parte do pavilhão auricular, superfície lateral do pescoço e todo o membro torácico, exceto uma região variável no lado medial do braço e antebraço, o ombro e a porção cranial da parede torácica (Miller's, 2013).

A aplicação do corante azul patente no plano nasal resultou em drenagem para os linfocentros mandibular e retrofaríngeo nos animais estudados. Sendo que, predominantemente, o corante foi drenado para os linfonodos mandibulares direito e esquerdo. O acometimento bilateral demonstra que há comunicações linfáticas entre o lado direito e esquerdo. Sendo importante a remoção dos dois linfonodos, quando corados pelo corante vital utilizado na linfografia, nos casos de neoplasias localizadas na região. Ossoff et al. (1980) e Ossoff e Sisson (1981) demonstraram que os vasos linfáticos

superficiais do linfocentro mandibular cruzam aleatoriamente a linha média e drenam os linfonodos mandibulares ipsilaterais e contralaterais. Os vasos linfáticos eferentes dos linfonodos mandibulares drenam principalmente para o linfonodo retrofaríngeo medial ipsilateral. Os gânglios linfáticos que compõem o grupo estão conectados uns aos outros, bem como com o linfonodo retrofaríngeo medial contralateral (Miller, 2013). Os vasos linfáticos aferentes para os linfonodos mandibulares vêm de todas as regiões da cabeça não drenados pelos vasos linfáticos aferentes dos linfonodos parotídeos. Há sobreposição nas áreas de drenagem, de modo que as pálpebras e suas glândulas e a pele do dorso do crânio e a articulação temporomandibular drena para ambos os linfocentros (Miller, 2013).

O linfocentro retrofaríngeo, especialmente o linfonodo retrofaríngeo medial, drena todas as estruturas profundas da cabeça e pescoço, sendo o linfocentro mais importante da região. Os vasos linfáticos eferentes das glândulas parótida, submandibular e linfonodos retrofaríngeos laterais drenam para a região de linfonodo retrofaríngeo medial. Yoffey e Drinker (1938) encontraram quatro ou cinco vasos linfáticos, situando-se entre o osso pterigóide e a abertura faríngea da tuba auditiva, que vinham do assoalho e paredes laterais da cavidade nasal. Os vasos linfáticos profundos da cavidade nasal drenam para os linfonodos retrofaríngeos e passam através dos vasos traqueais para o interior do tórax. Alguns dos vasos linfáticos traqueais do pescoço se comunicam com os vasos linfáticos brônquicos e alcançam os linfonodos brônquicos. Assim, é possível que a linfa presente na cavidade nasal possa alcançar os pulmões.

Em relação a localização dos linfonodos da cabeça e pescoço não houve variação anatômica ao descrito pela literatura. Os linfonodos parotídeos foram identificados sob a glândula parótida, caudal ao arco zigomático e músculo masseter, coberto pelo músculo esfíncter profundo do pescoço. Os linfonodos mandibulares foram localizados dorso-ventral a veia linguofacial, cobertos pelo músculo esfíncter profundo do pescoço. Os linfonodos retrofaríngeos mediais foram localizados ventralmente a asa do atlas, cobertos pelo músculo esfíncter profundo do pescoço, medial ao músculo digástrico. Os linfonodos cervicais superficiais foram localizados crânio-ventralmente a articulação escapulo-umeral, coberto pelos músculos cleidocefálicos e omotranverso, ventral ao músculo trapézio e cranial ao músculo supraespinhoso.

Foi observado que, macroscopicamente, um determinado linfonodo aparentava ser único, mas ao corte foi possível observar um ou mais linfonodos de diferentes tamanhos

corados. Isso ocorreu predominantemente com os linfonodos mandibulares e parotídeos. O número de linfonodos parotídeos encontrados variou de 1 a 4, apenas um linfonodo cervical superficial foi encontrado em todos os casos em que houve drenagem para esse linfocentro. O maior número de linfonodos retrofaríngeos mediais identificados foram 2 e mandibular direito e esquerdo 3. Em gatos e cães, o linfocentro mandibular consiste nos linfonodos mandibulares e linfonodos acessórios. Os linfonodos mandibulares formam um grupo de dois ou três linfonodos, dispostos bilateralmente, que se encontram ventral ao ângulo da mandíbula. Já o linfocentro parotídeo é composto por um a dois linfonodos parotídeos, podendo haver até três, linfonodos dispostos bilateralmente (Miller, 2013). O linfocentro retrofaríngeo consiste em um linfonodo medial e, em alguns casos, um lateral. Segundo estudo de Baum (1918), foram encontrados dois linfonodos retrofaríngeos mediais em um ou ambos os lados em 10 de 47 (21,2%) dos cães estudados. No estudo de Restrepo et al. (2019), os linfonodos retrofaríngeos mediais foram encontrados nos 36 (100%) felinos estudados, sendo trinta animais vivos e seis cadáveres, por meio da ultrassonografia e tomografia computadorizada. Os linfonodos cervicais superficiais geralmente estão presentes em duplicidade em cada lado, um deitado dorsal ao outro no tecido adiposo na superfície lateral do músculo serrátil ventral e escaleno, cranial ao músculo supraespinhal (Miller, 2013).

Dentre as neoplasias mamárias em gatas, os adenocarcinomas são o tipo histológico mais comum, sendo subdivididos em carcinoma *in situ*, carcinoma sólido, carcinoma tubulopapilar e carcinoma cribriforme (Campos et al., 2014). São caracterizados por sua agressividade, com taxas de metástases de 50% a 90%, sendo os principais sítios metastáticos os linfonodos, fígado, pleura e pulmões (Petrucci et al., 2021). A ocorrência de metástases está entre as principais causas morbidade e mortalidade em tumores de mama em gatas, cadelas e mulheres (Lana et al., 2007; Cassali et al., 2011). Pela classificação do estadiamento clínico modificado da organização mundial de saúde (OMS), as gatas são classificadas no estágio III, quando na presença de tumores maiores que 3 cm ou com metástase em linfonodo regional e IV na presença de metástases à distância (Mcneill et al., 2009; Borrego et al., 2009).

Embora a quimioterapia seja usualmente recomendada no tratamento adjuvante de neoplasias mamárias malignas em gatos, a determinação dos estágios III e IV reforça essa indicação, visando a prevenção da progressão sistêmica da doença e aumento da expectativa de vida. Tem-se utilizado e aperfeiçoado os estudos para a realização de

protocolos terapêuticos individuais, de forma a especializar, cada vez mais, o tratamento oncológico em pequenos animais (Ferreira et al., 2019).

A literatura descreve que a primeira e a segunda mamas torácicas (M1 e M2) drenam para o linfonodo axilar, embora a mama torácica caudal (M2) também possa drenar para o linfonodo inguinal. A porção cranial da mama abdominal cranial (M3), drena para o linfonodo axilar, enquanto sua porção caudal, assim como a mama abdominal caudal (M4), para o inguinal (Raharison et al., 2007; Giménez et al., 2010). A drenagem das mamas M1, M2 e M3 para o linfonodo esternal já foi relatada, assim como para os linfonodos cervicais superficiais (Patsikis e Dessiris, 1992). A comunicação linfática entre as mamas contralaterais não foi comprovada até o momento (Raharison et al., 2007; Giménez et al., 2010), contudo existem pequenos vasos que as comunicam e que podem ser responsabilizadas pela ocorrência de invasão local contralateral (Hayes et al., 1985; Giménez et al., 2010).

No estudo de Collivignarelli et al. (2021) a linfografia indireta com o contraste radiográfico Lipiodol® foi efetivo na identificação do linfonodo sentinela nas cadelas com tumor de mama, porém observou-se que o padrão de drenagem linfática da glândula mamária inguinal foi diferente do anteriormente descrito na literatura. Em 3 dos 12 casos (25 %) os linfonodos inguinais superficiais e ilíacos mediais se coraram após injeção de Lipiodol®, demonstrando que linfonodos mais profundos ou de difícil acesso podem estar sendo negligenciados na rotina cirúrgica, sendo necessário maiores estudos em métodos indiretos para identificação do linfonodo sentinela em pacientes oncológicos.

Um estudo *in vivo* realizado em 41 cadelas com neoplasia mamária demonstrou que o azul patente violeta 2,5% tem uma sensibilidade de 89,5% e especificidade de 100% para o mapeamento do linfonodo sentinela nessa espécie (Beserra et al., 2016). No presente estudo, a aplicação do corante azul patente na mama torácica cranial direita resultou em drenagem para o linfonodo axilar direito em todos os animais, em um dos cadáveres não houve drenagem linfática. Em 60% dos animais foi encontrado um linfonodo axilar e em 40% dois linfonodos. Já na aplicação do corante na mama torácica caudal direita houve drenagem para o linfonodo axilar direito em 71,4% dos animais e linfonodo axilar direito e inguinal direito em 28,5% dos animais. Em 71% dos animais foi encontrado apenas um linfonodo e em 28,5% dois linfonodos. Particularmente em felinos os linfonodos axilares acessórios estão presentes em 97% dos gatos, usualmente em duplicidade, e, raramente, único ou em número de três (Raharison e Sautet, 2006).

Quando aplicado na mama abdominal cranial esquerda, houve drenagem do corante azul patente para o linfonodo inguinal esquerdo em 80% dos animais e para o linfonodo axilar esquerdo em 20% dos animais. Em um dos cadáveres não houve drenagem linfática. A aplicação do corante na mama abdominal caudal esquerda resultou em drenagem do corante para o linfonodo inguinal em todos os casos. Não foi observado drenagem contralateral entre as cadeias mamárias direita e esquerda. Segundo Reharison e Sautet (2006), as mamas abdominais (cranial e caudal) drenam para o linfocentro inguinal, entretanto, em até 65% dos casos, a mama abdominal cranial pode drenar em direção ao linfonodo axilar.

Não houveram diferenças estatísticas entre a drenagem para o linfonodo inguinal e axilar quando o corante foi aplicado na mama torácica caudal ($p = 0,1088$) e na glândula abdominal cranial ($p=0,0578$). Portanto, na presença de neoplasia nessas mamas ambos linfonodos devem ser removidos (axilar e inguinal). Alguns autores recomendam a realização da mastectomia radical bilateral, em duas etapas, com a exérese do linfonodo axilar e inguinal do lado ipsilateral ao tumor em gatas com neoplasia mamária (Gemignani et al., 2018). Entretanto, por se tratar de um procedimento cirúrgico agressivo, cada caso deve ser avaliado individualmente, levando em consideração idade, prognóstico, expectativa de vida, qualidade de vida e outras comorbidades associadas.

Em felinos, o linfocentro axilar é composto pelo linfonodo axilar próprio (1 a 2 linfonodos), localizado entre o 1º e 2º espaço intercostal e linfonodos axilares acessórios em 97% das gatas, localizado entre o 3º e 4º espaço intercostal, geralmente 2 linfonodos são encontrados, raramente 3 (Raharison e Sautet, 2006). No presente estudo, todos os linfonodos axilares identificados localizavam-se entre o 2º e 4º espaço intercostal. O máximo de linfonodos encontrados foram 2. O linfocentro inguinofemoral é composto pelo linfonodo inguinal (1 a 2 linfonodos), linfonodo epigástrico superficial caudal (ou linfonodo inguinal superficial acessório) encontrado em até 98% dos gatos e linfnodos subilíacos. O linfonodo epigástrico superficial cranial pode estar presente em até 7% dos gatos (Dezdrobitu, et al., 2011; Waibl, H., 2012). Foram identificados apenas um linfonodo inguinal em todos os casos, localizavam-se caudalmente a veia epigástrica caudal superficial, aderido ao tecido mamário (M4).

É importante ressaltar que os estudos anatômicos descrevem a drenagem linfática das mamas de gatas em cadáveres ou em gatas saudáveis (Raharison et al., 2007; Morris, 2013). A drenagem linfática e venosa pode variar entre a glândula mamária sadia e a

glândula com neoplasia, devido a capacidade pró-angiogênica das células tumorais (Patsikas et al., 2006).

7. CONCLUSÕES

- Existe grande variação anatômica no número de linfonodos presentes na cabeça e pescoço de gatos. (linfonodos duplos, triplos ou quádruplos)

- Um ou mais linfocentros podem estar envolvidos na drenagem linfática de uma determinada área.

- Isso também foi observado em relação aos linfonodos mamários, a depender da localização da mama em que for aplicado o corante.

- O linfocentro retrofaríngeo está envolvido na drenagem de todas as áreas da cabeça e pescoço, portanto é fundamental seu monitoramento para pesquisa de metástases em pacientes oncológicos com tumores nessas regiões

- A linfografia direta com o corante azul patente mostrou-se uma técnica eficiente e rápida para a localização dos linfonodos envolvidos na drenagem linfática da cabeça, pescoço e mamas.

- Há limitações nos estudos em cadáveres dependendo do estado de decomposição em que se encontram, podendo interferir diretamente na capacidade de drenagem do corante.

- A aplicação do peróxido de hidrogênio 3% mostrou-se eficiente na disseminação do corante azul patente

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADEGA, F.; BORGES, A.; CHAVES, R. Cat Mammary Tumors: Genetic Models for the Human Counterpart. *Vet Sciences*. 2016. doi:10.3390/vetsci3030017
2. AGUIAR, P.H.W.; PINHEIRO, L.G.P.; MOTA, R.M.S. et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with locally advanced breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Acta Cir. Bras.*, v. 27, 912-916, 2012.
3. ALBERTINI J. J.; LYMAN G. H.; COX C.; YATMAN T. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA*. 1996.
4. BATTEZZATI M.; DONINI I. The lymphatic system, revised edition translated from Italian by V. Cameron-Curry, New York. J. Wiley and Sons. 1973.
5. BAUM H. Das Lymphgefäßsystem des Hundes, *Arch Wiss Prakt Tierheilk* 44:521-650, 1918.
6. BEER, P.; POZZI, A.; BLEY, R. C; et al. The role of sentinel lymph node mapping in small animal veterinary medicine: A comparison with current approaches in human medicine. *Veterinary and Comparative Oncology*.16:178–187. 2017.
7. BESERRA H. E. O.; GRANDI F.; DUFLOTH R. M.; et al. Metastasis of mammary carcinoma in bitches: evaluation of the sentinel lymph node technique. *Adv Breast Cancer Res*. 2016;5(02):58-65
8. BEZUIDENHOUT, A.J. The lymphatic system. In: *Anatomy of the Dog* (Evans, H. E. and Lahunta, L. eds.), *Elsevier, St. Louis*, 2013. p. 545–550.
9. BIANCHI, S. P. Linfonodo axilar como sentinela nas neoplasias mamárias de cadelas submetidas à mastectomia unilateral total. *Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária)*. 2015. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre.
10. BORREGO, J.F.; CARTAGENA, J.C.; ENGEL, J. Treatment of feline mammary tumours using chemotherapy, surgery and a COX-2 inhibitor drug (meloxicam): a retrospective study of 23 cases (2002–2007). *Vet. Comp. Oncol.*, v. 7, p. 213-222, 2009.
11. BOSTOCK, D. E. Canine and feline mammary neoplasms. *The British Veterinary Journal*, v. 142, n. 6, p. 506-515, 1986. doi: 10.1016/0007-1935(86)90107-7
12. BRISSOT H.N.; EDERY E.G.. Use of indirect lymphography to identify sentinel lymph node in dogs: a pilot study in 30 tumours. *Vet Comp. Oncol*. 2017. <https://doi.org/10.1111/vco.12214>
13. BURROWS, A.K. et al. Skin neoplasm of cats in Perth. *Aust. Vet. Pract.*, v.24, n.1, p.11-15, 1994.

14. CAMPOS, C.B.; NUNES, F.C.; LAVALLE, G.E.; CASSALI, G.D. Use of surgery and carboplatin in feline malignant mammary gland neoplasms with advanced clinical staging. *In Vivo*, v. 28, p. 863-866, 2014.
15. CASSALI, G. D.; JARK, P. C.; GAMBA, C.; *et al.* Consensus Regarding the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine and Feline Mammary Tumors-2019. *Braz J. Vet. Pathol.*, 13(3), 555 – 574, 2020. DOI: 10.24070/bjvp.1983-0246.v13i3p555-574.
16. CASSALI, G.D.; CAMPOS, C.B.; BERTAGNOLLI, A.C.*et al.* Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of feline mammary tumors. *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci*, v. 55, p. 1-17, 2018.
17. CASSALI, G.D.; LAVALLE, G.E.; DE NARDI, A.B. Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors. *Braz. J. Vet. Pathol*, v.4, p.153-180, 2011.
18. CHITI, L. E. ; GARIBOLDI, E. M.; STEFANELLO, D.; *et al.* Sentinel Lymph Node Mapping and Biopsy in Cats with Solid Malignancies: An Explorative Study. *Animals*, 12, 3116. 2022.
19. CHOCTEAU, F.; ABADIE, J.; LOUSSOUARN, D.; NGUYEN, F. Proposal for a Histological Staging System of Mammary Carcinomas in Dogs and Cats. Part 1: Canine Mammary Carcinomas. *Front Vet Sci*. v.6,n.388,p.1-12 ,2019.
20. COLLIVIGNARELLI, F.; TAMBURRO, R.; ASTE, G. *et al* Lymphatic Drainage Mapping with Indirect Lymphography for Canine Mammary Tumors. *Animals* , v.11, p.1115-9, 2021.
21. DEZDROBITU, C.; DAMIAN, A.; PAPUL, I; PURDOIU, R.; *et al.* Lymphatic Drainage of the Cranial Abdominal Mammary Gland (A1) in the Pregnant Domestic Cat and Lactating Domestic Cat. *Bulletin of the University of Agricultural Sciences e Veterinary Medicine Cluj-Napoca*. Veterinary Medicine. Vol. 68 Issue 1, p129-136. 8p. 2011.
22. ELSTON, C. W.; ELLIS, I. O. Assessment of histological grade, 3 ed. In: Elston, C. W.; ELLIS, I. O. Systemic Pathology - The Breast, vol. 13. Churchill and Livingstone, London, UK. p.365-384. 1998.
23. FOURNIER Q.; CAZZINI P.; BAVCAR S. *et al.* Investigation of the utility of lymph node fine-needle aspiration cytology for the staging of malignant solid tumors in dogs. *Vet Clin. Pathol.*, 47:489–500, 2018.

24. FUGITA, M. S. Estudo retrospectivo das afecções orais em 754 felinos domésticos (*Felis catus*) atendidos no Laboratório de Odontologia Comparada da Universidade de São Paulo. *Dissertação*, Universidade de São Paulo. 2016.
25. GEMIGNANI, P. M. BURTON, J. Association of surgical approach with complication rate, progression-free survival time, and disease-specific survival time in cats with mammary adenocarcinoma: 107 cases (1991-2014). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2018. DOI:10.2460/javma.252.11.1393
26. GIMÉNEZ, F.; HECHT, S.; CRAIG, L. E.; LEGENDRE, A. M. Early detection aggressive therapy. Optimizing the management of feline mammary masses. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 12, p. 214–224, 2010.48
27. GOLDSCHIMIDT, M. H; HENDRICK, M. J. Tumor soft the skin and soft tissues. In: MEUTEN, D. J. Tumorsin Domestic Animals. 4.ed. Iowa: Iowa State Press, cap. 2, p. 45-117.2002.
28. GOPEGUI, R.R.; PENIALBA,B.; ESPADA,Y. Causes of lymphadenopathy in the dog and cat. *Practice*, v.11, p. 321-347, 2004.
29. GREGOR, A.; UJIE, H.; YASUFUKU, K. Sentinel lymph node biopsy for lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, p.1-18, 2020.
30. GRIMES, J. A.; SECREST, S. A; NORTHRUP, N. C. Indirect computed tomography lymphangiography with aqueous contrast for evaluation of sentinel lymph nodes in dogs with tumors of the head. *Vet Radiol. Ultrasound.*, p 1–6, 2017.
31. HAYES, A.; MOONEY, S. Feline mammary tumors. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, v. 15, p. 513–520, 1985
32. HAYES, H. M.; MILNE, K. L.; MANDELL, C. P. Epidemiological features of feline mammary carcinoma. *The Veterinary Record*, v. 108, n. 5, p. 476-479, 1981. doi: 10.1136/vr.108.22.476
33. HERB, J.N.; DUNHAM, L.N.; OLLILA, D.W. et al. Use of completion lymph node dissection for sentinel lymph node-positive melanoma. *J. Am. Coll. Surg.*, v. 230, p.515-524, 2020.
34. HOWARD E. E.; LAHUNTA, A. Miller's Anatomy of the Dog - E-book. 428-504. 2013.
35. ITO T.; KADOSAWA T.; MOCHIZUKI, M. et al. Prognosis of malignant mammary tumor in 53 cats. *J Vet Med Sci.* , v.58, p.723-6, 1996.
36. KOSTIUK V. K.; The intraorganic lymphatic bed of the mucous membrane of the tongue, *Arkh Anat Histol Emhriol* 90:14-18, 1986

37. LANA, S. E.; RUTTEMAN, G. R.; WITHROW, S. J. Tumors of the mamary gland. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. (4 Ed.). Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology *Philadelphia: W. B. Saunders, 2007.* p. 619-636.
38. LENCIONI, R.; DE BAERE, T.; SOULEN, M.C. et al. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology*, v.64, p.106-116, 2016.
39. LINGHAM M. K.; MACKIE R. M. Intraoperative identification of sentinel lymph node in patients with malignant melanoma. *British Journal of Cancer*. 75: 1505–1508. 1997.
40. LIPTAK, J. M.; BOSTON, S. E.; Nonselective lymph node dissection and sentinel lymph node mapping and biopsy. *Vet Clin. Small Animal.*, 49 p. 793–807, 2019.
41. LUNA, L.G. Manual of histologic staining methods of the Armed Forces Institute of Pathology. 3rd Edition, McGraw-Hill, New York. 1968.
42. MACEWEN, E. G.; HAYES, A. A.; HARVEY, H. J.; PATNAIK, A. K.; MOONEY, S.; PASSE, S. Prognostic factors for feline mammary tumours. *Journal of American Veterinary Medical Association*, v. 185, n. 2, p. 201-204, 1984
43. MAHER W. P. Arterial, venous and lymphatic pathways in dorsal mucosa of dog tongue (implicated routes for metastatic lesions), *Microcirc Endothelium Lymphatics* 2:161-184, 1985
44. MAHORNER H. R.; CAYLOR H. D.; et al: Observations on the lymphatic connections of the thyroid gland in man, *Anat Rec* 36:341–347, 1927
45. MCNEILL, C.J.; SORENMO, K.U.; SHOFER, F.S. et al. Evaluation of adjuvant doxorubicinbased chemotherapy for the treatment of feline mammary carcinoma. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 23, p. 123-129, 2009.
46. MILLER, M. E.; CHRISTENSEN, G. C.; EVANS, H. E. Anatomy of the Dog. *Academic medicine*, v. 40, n. 4, p. 400, 1965.
47. MISZCZUK, M.A; CHAPIRO, J.; GESCHWIND, J.H. et al. Lipiodol as an Imaging Biomarker of Tumor Response After Conventional Transarterial Chemoembolization: Prospective Clinical Validation in Patients with Primary and Secondary Liver Cancer. *Transl Oncol.* v.13, p.1007-42, 2020
48. MORRIS, J. Mammary tumours in the cat: size matters, so early intervention saves lives. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 15, p. 53, 2013.
49. MORTON, D. L.; WEN, D.; WONG, J. H. Technical Details of Intraoperative Lymphatic Mapping for Early Stage Melanoma. *Arch. Surgery*, 127:392-399. 1992.

50. OGILVIE, G. K.; MOORE, A. S. Tumors of the respiratory system. In: OGILVIE, G. K.; MOORE, A. S. *Managing the veterinary cancer patient*. 1. ed. New Jersey: Veterinary learning systems Co, p.316-321,1995.
51. OSSOF R. H.; SISSON G. A. Lymphatics of the floor of the mouth and neck: anatomical studies related to contralateral drainage pathways, *Laryngoscope* 91:1847-1850, 1981.
52. OSSOF, R. H.; BYTELL D. E.; HAST M. H.; et al: Lymphatics of the floor of the mouth and periosteum: anatomic studies with possible clinical correlations, *Otolaryngol Head Neck Surg* 88:652-657, 1980.
53. OVERLEY, B.; SHOFER, F. S.; GOLDSCHMIDT, M. H.; SHERER, D.; SORENMO, K. U. Association between ovariohysterectomy and feline mammary carcinoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 19, n. 4, p. 560-563, 2005. doi: 10.1111/j.1939-1676.2005.tb02727.x
54. PAPADOPOULOU, P.L.; PATSIKAS, M.N.; CHARITANTI, A. et al. The lymph drainage pattern of the mammary glands in the cat: a lymphographic and computerized tomography lymphographic study. *Anat Histol Embryol.*, v.38, p.292-9, 2009.
55. PATSIKAS M. N.; DESSIRIS A.; The lymph drainage of the mammary glands in the bitch, *Third Hellenic Veterinary Symposium of Small Animal Medicine, Athens*, 1992.
56. PATSIKAS, M. N. M.; TZEGAS, N. E.; TZIRIS, D. G.; et al.. The Lymph Drainage of the Neoplastic Mammary Glands in the Bitch: A Lymphographic Study. *Anat. Histol. Embryol.* 35. 228–234, 2006. doi: 10.1111/j.1439-0264.2005.00664.x
57. PERLINI, M.; BUGBEE, A.; SECREST, S. Computed tomographic appearance of abdominal lymph nodes in healthy cats. *J. Vet. Intern. Med.*, v.32, p.1070-1076, 2017.
58. PINHEIRO, L. G. P.; MORAES, M. O.; SOARES, A. H.; LOPES, A. J. T. et al. Estudo experimental de linfonodo sentinela na mama da cadela com azul patente e tecnécio Tc99. *Acta. Cir. Bras.*, v. 18, n. 6, p. 514-517, 2003.
59. PINHEIRO L. G. P.; OLIVEIRA F. R. S.; VASQUES P. H. D. et al. Hemosiderin. A new marker for sentinel lymph node identification. *Acta Cirurgica Brasileira*. 24: 432–436. 2009.
60. QUADROS, L, G, A; GEBRIM, L. H. A pesquisa do linfonodo sentinela para o câncer de mama na prática clínica do ginecologista brasileiro. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 29 (3). 2007. doi.org/10.1590/S0100-72032007000300008
61. RAHARISON, F. E SAUTET, J. Lymph drainage of the mammary glands in female cats. *J. Morphol*, v.267, p.292-299, 2006.

62. RAHARISON, F.; SAUTET, J. The Topography of the Lymph Vessels of Mammary Glands in Female Cats. *Anat. Histol. Embryol.*, v. 36, p. 442–452, 2007.
63. RESTREPO, M. T.; ESPADA, Y.; AGUILAR, A.; MOLL, X.; NOVELLAS, R. Anatomic, computed tomographic, and ultrasonographic assessment of the lymph nodes in presumed healthy adult cats: The head, neck, thorax, and forelimb. *Journal of Anatomy*. 1–18, 2021.
64. ROGERS, K.S. Feline cutaneous squamous cell carcinoma. *Feline Pract*, v.22, n.5, p.7-9, 1994.
65. ROLIM, R. D. S. Identificação de Linfonodos Sentinela da mama com azul de metileno em modelo canino. 2010. Fortaleza, 81p. *Dissertação (Mestrado em Medicina), Curso de Pós-Graduação em Cirurgia*, Universidade Federal do Ceará.
66. RONDELLI, M. C. H.; GRANDI, F. Neoplasias Cutâneas. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B. *Oncologia em Cães e Gatos*. 2 ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016. p. 508-510.
67. RUSLANDER, D. et al. Cutaneous squamous cell carcinoma in cats. *Compend Contin Educ Pract Vet.*, v.19, n.10, p.1119-1129, 1997
68. RUTTEMAN, G. R.; WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G. Tumors of the mammary gland. In: WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G. (Eds.). *Small Animal Clinical Oncology*. 3. ed. Philadelphia: W. B. Saunders, p. 455-477. 2001.
69. SEIXAS, F.; PALMEIRA, C.; PIRES, M. A.; BENTO, M. J.; et al. Grade is an independent prognostic factor for feline mammary carcinomas: A clinicopathological and survival analysis. *The Veterinary Journal* 187. 65–71. 2011.
70. SHELTON, M. E.; FORSYTHE, W. B. Buccal lymph node in the dog. *Am J Vet Res*. Nov;40(11):1638-9. 1979.
71. SORENMO, K. U.; WORLEY, D. R.; GOLDSCHMIDT, M. H. Tumors of the mammary gland. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M.; PAGE, R. L. (Eds.). *Withrow and Macewen's small animal clinical oncology*. 5. ed. St. Louis: *Saunders Elsevier*, p. 538-556. 2013.
72. SOUZA, M. C. C.; HORTA, R. S.; GIULIANO, A. CASTRO, R. M.; LAVALLE, G. E. Sentinel lymph node biopsy and its inclusion in Veterinary Oncology. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*. 1-10. 2017.
73. STRAW, R.C. Resection of the nasal planum. In: BOJRAB, M.J. et al. *Current techniques in small animal surgery*. 4.ed. Baltimore: Williams; Wilkins, 1998. Chap.20, p. 343-346.

74. SUAMI, H., SHIN, D., CHANG, D. W., 2012. Mapping of Lymphosomes in the Canine Forelimb: Comparative Anatomy between Canines and Humans. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 129, 612–620
75. SUAMI, H., Taylor, G.I, Pan, W.R., 2005. A new radiographic cadaver injection technique for investigating the lymphatic system. *Plast Reconstr Surg*.115, 2007-2013
76. TALAVERA, J.; AGUT, A.; FERNÁNDEZ DEL PALACIO, J. Thoracic omentalization for long-term management of neoplastic pleural effusion in a cat. *J Am Vet Med Assoc.*, v. 234, p.1299-302, 2009.
77. THALER, S.; HOFMANN, J.; BARTZ-SCHMIDT, K. U.; SCHUETTAUF, F. *et al.* Methyl blue and aniline blue versus patent blue and trypan blue as vital dyes in cataract surgery: capsule staining properties and cytotoxicity to human cultured corneal endothelial cells. *J. Cataract. Refrat. Surg.*, v. 37, p. 1147-1153, 2011.
78. TOGNI, M.; MASUDA, E. K.; KOMMERS, G. D.; FIGHERA, R. A.; IRIGOYEN, L. F. Estudo retrospectivo de 207 casos de tumores mamários em gatas. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 33, n. 3, p. 353-358, 2013. doi: 10.1590/S0100-736X2013000300013
79. TUOHY J.L.; WORLEY D.R.; Pulmonary lymph node charting in normal dogs with blue dye and scintigraphic lymphatic mapping. *Res. Vet. Sci.*, 97:148–55, 2014.
80. TURNER, R.R.; OLLILA, D.W.; KRASNE, D.L.; GIULIANO, A.E. Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. *Ann. Surg.*, v.226, p.271-5, 1997.
81. VALADARES, F. D. Pesquisa do linfonodo sentinela em cadelas portadoras de tumor de mama. 43f. *Dissertação*. Universidade Federal de Viçosa, Viçosa. 2015.
82. VERONESI, U.; PAGANELLI, G.; GALIMBERT, V.; VIALE, G. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet*, 349,1864-1867. 1997.
83. VERONESI U.; PAGANELLI G.; VIALE G.; GALIBERTI V. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast câncer: results in a large series. *Journal of the National Cancer Institute*. 368-373. 1999.
84. VIDOR, S. B. Estudo prospectivo de neoplasias mamárias em gatas: métodos de avaliação dos linfonodos regionais e comorbidades associadas a abordagem do tratamento cirúrgico e adjuvante. *Tese*. Porto Alegre (2019).
85. VIJVER, M. J.; HE, Y. D.; VEER, L. J.; DAI, H. et al. A gene-expression signature as predictor of survival in breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2002.

86. WALDROW, D. R. Diagnosis and surgical management of mammary neoplasia in dogs and cats. *Veterinary medicine*, v. 96, n. 12, p. 943-948, 2001
87. WAIBL, H.; GASSE, H.; CONSTANTINESCU, G. M.; HASHIMOTO, Y.; SIMOENS, P. *Nomina anatomica veterinaria*. 2012.
88. WEIJER, K.; HEAD, K. L.; MISDORP, W.; HAMPE, F. Feline malignant mammary tumors: morphology and biology: some comparisons with human and canine mammary carcinomas. *Journal of the National cancer Institute*, v. 49, n. 6, p. 1697-1704. doi: 10.1093/jnci/49.6.1697. 1972.
89. WELLS, S.; BENNETT, A.; WALSH P.; OWENS, S. et al. Clinical usefulness of intradermal fluorescein and patent blue violet dyes for sentinel lymph node identification in dogs. *Veterinary and Comparative Oncology*. 4(2):114–122. 2006.
90. WONG, J. H.; CAGLE, L. A.; MORTON, D. L. Lymphatic drainage of skin to a sentinel lymph node in a feline model. *Annals of surgery*. 214(5): 637–641. 1991.
91. WRIGHT, T.; OBLAK, M. L.; Lymphadenectomy: Overview of Surgical Anatomy e Removal of Peripheral Lymph Nodes. *Today's Veterinary Practice*, p.20-29, 2017.
92. YOFFEY J. M.; DRINKER C. K. The lymphatic pathways from the nose and pharynx, *J. Exp Med* 68:629-640, 1938

ANEXOS

Anexo 1



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

CEUA
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

CERTIFICADO

Certificamos que o projeto intitulado "Linfografia indireta e direta para biópsia do linfonodo sentinela em gatos.", protocolo do CEUA: 125/2022 sob a responsabilidade de Rodrigo dos Santos Horta que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem) para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899 de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS, em reunião de 06/06/2022.

Vigência da Autorização	06/06/2022 a 05/06/2027
Finalidade	Pesquisa
*Espécie/linhagem	Gatos / Variável
Nº de animais	16
Peso/Idade	4kg / 2(anos)
Sexo	feminino
Origem	Abrigos e domicílios
*Espécie/linhagem	Banco de amostras / Variável
Nº de animais	32
Peso/Idade	4kg / 10(anos)
Sexo	indiferente
Origem	Óbitos ocorridos no Hospital Veterinário e clínicas

Considerações posteriores:

06/06/2022	Aprovado na reunião ordinária on-line do dia 06/06/2022. Validade: 06/06/2022 à 05/06/2027.
------------	---

Belo Horizonte, 06/06/2022.

Atenciosamente,

Sistema Solicite CEUA UFMG
https://aplicativos.ufmg.br/solicite_ceua/

Universidade Federal de Minas Gerais
Avenida Antônio Carlos, 6627 – Campus Pampulha
Unidade Administrativa II – 2º Andar, Sala 2005
31270-901 – Belo Horizonte, MG – Brasil
Telefone: (31) 3409-4516
www.ufmg.br/bioetica/ceua - cetea@prpq.ufmg.br

Anexo 2:

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
DE DOAÇÃO DE CORPO DE ANIMAL PARA FINS DE ENSINO E PESQUISA**

Identificação do Médico-Veterinário:

Nome: _____
 Endereço completo: _____
 Inscrição no CRMV: _____
 E-mail: _____

Identificação do estabelecimento:

Nome: _____
 Endereço completo: _____
 CNPJ: _____

Declaro o livre consentimento sobre a doação do corpo do animal abaixo identificado.

Nome: _____

Número de identificação: _____

Espécie: _____

Raça: _____

Idade real ou presumida: _____

Cor de pelagem: _____

Sinais particulares (tatuagem, brinco, microchip, registro genealógico): _____

Declaro, ainda, ter sido esclarecido(a) acerca da destinação do corpo para fins de estudo e pesquisa.

Observações de interesse a serem fornecidas pelo(a) Médico(a) Veterinário(a):

Observações de interesse a serem fornecidas pelo(a) tutor(a)/proprietário(a)/responsável:

Identificação do(a) responsável pelo animal:

Nome: _____

CPF: _____

Endereço completo: _____

Belo Horizonte, ____ de _____ de 202_.

Assinatura do(a) responsável pelo animal

(documento a ser emitido em 2 vias: 1ª via: médico-veterinário;

2ª via: proprietário/tutor/responsável)