



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRURGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIRURGIA

PAULO HENRIQUE WALTER DE AGUIAR

**IDENTIFICAÇÃO DO LINFONODO SENTINELA PRÉ-QUIMIOTERAPIA EM
CÂNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANÇADO E AXILA CLINICAMENTE
NEGATIVA UTILIZANDO HEMOSSIDERINA**

FORTALEZA

2017

PAULO HENRIQUE WALTER DE AGUIAR

**IDENTIFICAÇÃO DO LINFONODO SENTINELA PRÉ-QUIMIOTERAPIA EM
CÂNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANÇADO E AXILA CLINICAMENTE
NEGATIVA UTILIZANDO HEMOSSIDERINA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Cirurgia da Universidade Federal do Ceará como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências Médico-Cirúrgicas.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Gonzaga Porto Pinheiro.

FORTALEZA

2017

FICHA CATALOGRÁFICA

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

D32i de Aguiar, Paulo Henrique Walter.
IDENTIFICAÇÃO DO LINFONODO SENTINELA PRÉ-QUIMIOTERAPIA EM CÂNCER DE
MAMA LOCALMENTE AVANÇADO E AXILA CLINICAMENTE NEGATIVA UTILIZANDO
HEMOSSIDERINA / Paulo Henrique Walter de Aguiar. – 2019.
84 f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Ciências Médico-Cirúrgicas, Fortaleza, 2019.
Orientação: Prof. Dr. Luiz Gonzaga Porto Pinheiro .

1. Neoplasias da mama. 2. linfonodo sentinela. 3. hemossiderina. 4. técnico 99m. I. Título.

CDD 617

PAULO HENRIQUE WALTER DE AGUIAR

**IDENTIFICAÇÃO DO LINFONODO SENTINELA PRÉ-QUIMIOTERAPIA EM
CÂNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANÇADO E AXILA CLINICAMENTE
NEGATIVA UTILIZANDO HEMOSSIDERINA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Cirurgia da Universidade Federal do Ceará como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências Médico-Cirúrgicas.

Aprovada em: ____/____/____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Luiz Gonzaga Porto Pinheiro (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. José Huygens Parente Garcia
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Lúcia Libanez Bessa Campelo Braga
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Paulo Henrique Diógenes Vasques
Externo à Instituição-IJF

Prof. Dr. Paulo Henrique Diógenes Vasques
Externo à Instituição-IJF

Prof. Dr. José Aurillo Rocha
Externo à Instituição-IJF

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor LUIZ GONZAGA PORTO PINHEIRO, Chefe do Serviço de Mastologia da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand, firme e prático orientador desta pesquisa.

Ao Professor Doutor LUSMAR VERAS RODRIGUES, Coordenador de pós-graduação em ciências médico-cirúrgicas do departamento de cirurgia da Universidade Federal do Ceará.

Ao Professor Doutor CARLOS AUGUSTO ALENCAR JUNIOR, Gerente de Atenção à Saúde da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand, pelo prestigioso esforço dispendido para o funcionamento da Instituição, pela gentil participação na banca examinadora de qualificação.

Aos colegas RANNIERE GURGEL FURTADO DE AQUINO, AYANE LAYANE DE SOUSA OLIVEIRA, JULIO MARCUS SOUSA CORREIA E MAYARA MAIA ALVES pela disponibilidade e competente e gentil participação nos experimentos e confecção do artigo.

A todos do Serviço de Mastologia da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand, que proporcionaram todas as condições adequadas para o desenvolvimento e conclusão da pesquisa.

Aos integrantes do Grupo de Educação e Estudos Oncológicos – GEEON, que contribuíram de forma fundamental para a conclusão do trabalho.

Ao Sr. ANTONIO BRAZIL Vieira Junior, pela competente e dedicada preparação e análise estatística dos dados da pesquisa.

Ao Professor José EDNALDO MONTEIRO DA SILVA pela coerente revisão linguística da pesquisa.

Às Senhoras MARIA DAS GRAÇAS SOUZA E VALDIZA MALVEIRA CARVALHO, técnicas em enfermagem do Serviço de Mastologia da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand, imprescindíveis na execução da pesquisa.

Aos acadêmicos, internos e médicos residentes da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand pelo envolvimento nesta pesquisa.

A todas as pacientes que, gentilmente, num momento difícil, aquiesceram na participação da pesquisa, pessoas sem as quais nada disso seria necessário ou possível ou faria qualquer sentido, pelas suas dores e sofrimentos, os verdadeiros motivos de tantos incansáveis estudos.

DEDICATÓRIA

In Memoriam

“Do mais humano e querido homem que meu pai foi. JOSÉ DE AGUIAR RAMOS despertou em mim o desejo de caminhar pelos seus caminhos e me ensinou a amar o ofício mais sublime de todos. Que meu destino seja desaguar no seu mesmo oceano.”

“Na minha terra, as estradas são tortuosas e
tristes como o destino do seu povo errante”

(Terra Bárbara – Jáder de Carvalho)

RESUMO

IDENTIFICAÇÃO DO LINFONODO SENTINELA PRÉ-QUIMIOTERAPIA EM CÂNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANÇADO E AXILA CLINICAMENTE NEGATIVA UTILIZANDO HEMOSSIDERINA. PAULO HENRIQUE WALTER DE AGUIAR. Pós-graduação *Stricto Sensu* do Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará (Grau de Doutor em Ciências Médico-Cirúrgicas. Janeiro, 2018.

Orientador Professor Luiz Gonzaga Porto Pinheiro.

Introdução e objetivo: Avaliar a taxa de concordância na identificação do linfonodo sentinela em pacientes com câncer de mama localmente avançado e axila clinicamente negativa, utilizando marcador autólogo (hemossiderina) e fitato marcado com tecnécio 99m. **Método:** O ensaio fase 1, do tipo prospectivo, não randomizado, em 18 pacientes com câncer de mama localmente avançado com axila clinicamente negativa em estágio T> 4cm, T3 e T4. As pacientes foram submetidas à injeção subareolar de um marcador autólogo rico em hemossiderina 48 horas antes do procedimento cirúrgico para a biopsia do linfonodo sentinela (BLS) e a taxa de identificação foi comparada no intraoperatório com o marcador radioativo tecnécio 99m (padrão ouro). A taxa de concordância entre os métodos foi estabelecida pelo índice Kappa. **Resultados:** A taxa de identificação foi de 88,9%, sendo encontrada uma média de 2 linfonodos sentinelas (LS) por paciente. O estudo identificou os LS corados com hemossiderina em 83,3% dos casos (15 pacientes) quando comparados com a taxa de identificação do radiofármaco, sendo a taxa de concordância em 94,4% dos casos estudados (Kappa=0,77 e p=0,001). Idade da paciente, tamanho e localização do tumor e fatores imunoistoquímicos não interferiram no desfecho do estudo. **Conclusão:** O marcador autólogo rico em hemossiderina se mostrou equivalente na identificação do linfonodo sentinela em casos de pacientes com câncer de mama localmente avançado com axila clinicamente negativa

Palavras-chaves: Neoplasias da mama, linfonodo sentinela, hemossiderina, tecnécio 99m

ABSTRACT

IDENTIFICATION OF SENTINEL LYMPH NODE IN LOCALY ADVANCED BREST CANCER WITH CLINICAL NEGATIVE AXILLA AND SUBMITTED NEO ADJUVANT THERAPY USING HEMOSIDERIN. PAULO HENRIQUE WALTER DE AGUIAR **Stricto Sensu Post-graduate Program of the Department of Surgery, Faculty of Medicine, Federal University of Ceará (Doctor of Medical and Surgery Sciences). January, 2018.**
Orienting Professor: Prof. Dr. Luiz Gonzaga Porto Pinheiro

Introduction and objective: Evaluate the concordance rate in the identification of the sentinel lymph node in locally advanced breast cancer using an autologous marker and phytate labeled with technetium 99m. **Method:** The prospective, non-randomized phase 1 trial with 18 patients with locally advanced breast cancer and clinically negative axilla at the T> 4cm, T3 and T4 stage. Patients were submitted to subareolar injection of a hemosiderin-rich autologous marker 48 hours before the surgical procedure for sentinel lymph node biopsy (LNB) and the identification rate was compared intraoperatively with the technetium 99m radioactive marker (gold standard). The agreement rate between the methods was established by the Kappa index. **Results:** The identification rate was 88,9%, with an average of 2 sentinel lymph nodes (LN) per patient. The study identified hemosiderin-stained LN in 83.3% of the cases (15) when compared to the radiopharmaceutical identification rate in 94.4% of the cases studied (Kappa=0.77 and p=0.001. Age of the patient, size and location of the tumor and immunohistochemical factors did not interfere in the study outcome. **Conclusion:** The hemosiderin-rich autologous marker was found to be equivalent in the identification of sentinel lymph node in cases of patients with locally advanced breast cancer with clinically negative axilla.

Keywords: Breast Neoplasm. Sentinel Lymph Node. Hemosiderin. Technetium.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Procedimento: (1A) Injeção subareolar de hemossiderina	40
Figura 2 - Local pós injeção hemossiderina (1B)	40
Figura 3 - Aspecto intraoperatório do LS fortemente corado	41
Figura 4 - LS macroscopicamente corado pelo preparo rico em hemossiderina ao lado de LS não corado	42
Figura 5 - macroscopicamente corado pelo preparo rico em hemossiderina	46
Figura 6 - LS macroscopicamente corado pelo preparo rico em hemossiderina	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Perfil Grau histológico e tamanho tumoral das pacientes incluídas no estudo comparando marcador autólogo (hemossiderina) e radiotraçador fitato marcado com tecnécio 99	45
Tabela 2 - Verificando associação entre receptores de estrogênio, receptores de progesterona, Ki 67 e c-erb-B2 utilizando hemossiderina e fitato marcado com tecnécio 99	45
Tabela 3 - Índice de Kappa	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ACOSOG	American College of Surgeons Oncology Group
AMAROS	After Mapping of the Axila: Radiotherapy or Surgery
BLS	Biopsia do linfonodo sentinela
BLSPQT	Biopsia do linfonodo sentinela pré-quimioterapia
cm	Centímetro
EBCTCG	Early Breast Cancer Trialists Colloborative Group
FDA	Food and Drug Administration
GEEON	Grupo de Educação e Estudos Oncológicos
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio (Universidade Federal do Ceará)
HC	Hospital das Clínicas
INCA	Instituto Nacional do Câncer
JQINF	Junção dos quadrantes inferiores
JQQEE	Junção dos quadrantes externos
JQQSS	Junção dos quadrantes superiores
LS	Linfonodo Sentinela
MEAC	Maternidade-Escola Assis Chateaubriand (UFC)
ml	Mililitro
mm	Milímetro
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
OMS	Organização Mundial de Saúde
QIE	Quadrante inferior externo
QIM	Quadrante inferior medial
QSE	Quadrante superior externo
QSM	Quadrante superior medial
SAME	Serviço de Arquivo Médico e Estatística
SENTINA	SENTinel NeoAdjuvant
Tc	Tecnécio
UFC	Universidade Federal do Ceará

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 Aspectos históricos da cirurgia da mama	15
1.2 Abordagem da axila no câncer invasivo da mama	16
1.3 Anatomia linfática da mama	17
1.4 Conceitos da dissecação axilar	18
1.5 Conceito de linfonodo sentinela	19
1.6 Experiências da técnica do linfonodo sentinela em mastologia	21
1.7 Aspectos técnicos da biopsia do linfonodo sentinela	22
1.8 Fatores tumorais	25
1.9 Mapeamento linfático	25
1.10 Local de injeção	25
1.11 Complicações	26
1.12 Biopsia do linfonodo sentinela e quimioterapia neoadjuvante	27
1.13 Biopsia do linfonodo sentinela pré-quimioterapia neoadjuvante	30
1.14 Novas técnicas para linfonodo sentinela	31
1.14.1 Estudo experimental com marcador sanguíneo autólogo.....	32
1.5 Justificativa	33
2. OBJETIVOS	34
3. MÉTODO	35
3.1 Desenho do estudo	35
3.2 Tamanho amostral	35
3.3 Local da pesquisa	36

3.4 Critérios de inclusão	36
3.5 Critérios de exclusão	37
3.6 Aprovação pelo comitê de ética e pesquisa	37
3.7 Período do estudo	37
3.8 Variáveis do estudo.....	37
3.9 Materiais	38
3.9.1 Equipamento de rádio localização	38
3.9.2 Materiais de coleta, manipulação e câmara de fluxo laminar na produção do marcador autólogo	38
3.9.3 Substâncias radioativas	38
4 PREPARO E PRODUÇÃO DO MARCADOR AUTÓLOGO	39
4.1 Administração do marcador autólogo e radiofármaco	39
4.2 Ação cirúrgica e processamento anatomopatológico	41
5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	43
6 RESULTADOS	44
6.1 Análise descritiva	44
7. DISCUSSÃO	47
8. CONCLUSÃO	56
REFERÊNCIA	57
APÊNDICE A – Modelo de Ficha de Coleta de Dados	66
APÊNDICE B – Modelo de TCLE	68
ANEXO A – Figuras	71
ANEXO B – Classificação TNM	74
ANEXO C – Parecer Consubstanciado do CEP	81

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é entidade nosológica de elevada incidência. Fatores psicológicos notadamente relacionados à sexualidade feminina e imagem pessoal, bem como à elevada taxa de mortalidade fazem dele a neoplasia mais temida pela mulher.

Segundo a OMS, Organização Mundial de Saúde (INCA, 2016), observou-se nos registros de câncer de base populacional de continentes diversos, aumento da frequência de casos nos países desenvolvidos e em desenvolvimento e elevação de 20% nas taxas de incidência de cânceres.

No Brasil, o câncer mamário é a neoplasia maligna responsável pelo maior número de mortes entre as mulheres. De acordo com a Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil para 2016, o câncer de mama será o segundo mais frequente, com 57.960 casos novos, com risco estimado de 52 casos a cada 100 mil mulheres, apenas no Estado do Ceará são esperados 1.460 casos, com taxa de 56,20/100.000 (INCA, 2016).

Diferentemente dos países desenvolvidos, onde o rastreamento mamográfico evidenciou um impacto na sobrevida global, na grande maioria em nosso meio os casos são diagnosticados de maneira oportunística e mais de 50% deles em fases já avançadas da doença (Estádio clínico III e IV), fator que proporciona menor taxa de curabilidade e maiores mutilações (PESSOA, 2007).

1.1 Aspectos históricos da cirurgia da mama

O tratamento local do câncer da mama foi modificado dramaticamente nos últimos 100 anos, reflexo de um melhor entendimento da biologia desse câncer e incremento das modalidades diagnóstica e terapêutica.

Desde 1846, quando Willian Morton introduziu a anestesia nos Estados Unidos e Joseph Lister a antisepsia, em 1867, na Inglaterra, o procedimento cirúrgico para o tratamento do câncer da mama modificou-se (BLAND; COPELAND III, 2014).

O tratamento do câncer mamário sempre respeitou os seus paradigmas oncológicos, principalmente quando, em 1894, William Halsted reportou o trabalho original de “resultados de cura do câncer de mama” (BLAND; COPELAND III, 2004).

A mastectomia radical de Halsted introduzida em 1882 foi popularizada e cientificamente abraçada pelo Hospital Johns Hopkins, em Baltimore (Maryland – EUA). A conduta *hasteldiana* estava consubstanciada no conceito de que a ressecção em bloco da mama, músculo peitoral maior e linfonodos regionais, prevenia a recidiva local e regional. Deve ser ressaltado que o primeiro cirurgião a ressecar o músculo peitoral maior, Barthélmy Cabrol de Montpellier, na França, reportou a cura de uma paciente com carcinoma mamário (BLAND; COPELAND III, 2004).

A era do procedimento cirúrgico radical da mama continuou e grandes ressecções foram incorporadas ao arsenal cirúrgico como a mastectomia suprarradical de Urban, na qual a dissecação carreava, além do exposto, o conteúdo do mediastino e pescoço, dando-se ênfase aos linfonodos da cadeia mamária interna.

Haagensen dedicou-se à cirurgia da mama e ao estudo das afecções mamárias; classificou cânceres de mama de acordo com tamanho, achados clínicos e estado linfonodal (BLAND; COPELAND III, 2004).

Procedimentos cirúrgicos menos radicais foram incorporados à propedêutica mamária com resultados semelhantes aos procedimentos radicais. Introduziu-se o primeiro conceito de cirurgia radical modificada, por Patey e Dyson, com preservação do músculo peitoral menor, em 1940, e posteriormente técnica aprimorada por Madden, com a preservação dos dois músculos peitorais (BLAND; COPELAND III, 2004).

Embora essas operações apresentassem controle local eficaz, muitas pacientes sucumbiam por metástases, mesmo com os tratamentos radicais. O reconhecimento de que procedimentos cirúrgicos mais extensos não reduziam o risco para metástases a distância e a introdução da radioterapia com sucesso para eliminar focos subclínicos de câncer após a mastectomia levaram a ensaios clínicos para terapia de conservação da mama. Resultados equivalentes foram obtidos ao se comparar a sobrevivência de cinco anos de pacientes submetidas à cirurgia conservadora com a mastectomia (FISHER, 1998).

1.2 Abordagem da axila no câncer invasivo da mama

Abordada no passado como parte do tratamento locorregional do câncer

de mama, o pensamento *hasteldiano* foi contestado com estudos de Fisher sobre a disseminação de células tumorais para linfonodos regionais. Este introduziu o conceito de que o câncer de mama é uma doença sistêmica desde o seu princípio e, assim, a abordagem cirúrgica deveria ser repensada (FISHER, 1989).

Existe relação estreita entre o sistema linfático e vascular da mama, proporcionando duas vias potenciais de disseminação do tumor, podendo levar a conclusões de que a ressecção de metástases linfonodais podem não aumentar a sobrevida da paciente (GRUBE; ROSE; GIULIANO, 2004).

O linfonodo da axila detém o mais importante fator prognóstico para a paciente com câncer de mama potencialmente curável. O prognóstico tem sido correlacionado à extensão do comprometimento do linfonodo e mais diretamente ao número de linfonodos comprometidos (GRUBE; ROSE; GIULIANO, 2004). Controvérsias, porém, são consideradas no que diz respeito à biologia tumoral, em que metástases axilares são “indicadores e não governantes” da conduta no tratamento do câncer de mama (CHUNG; CADY, 2004).

Outro aspecto polêmico é a identificação de pequenos tumores encontrados durante o rastreamento mamográfico, resultando em uma diminuição na proporção de pacientes com metástases axilares quando do diagnóstico de câncer de mama.

A quimioterapia adjuvante proporcionou eficácia em pacientes com axila clinicamente negativa (EBCTCG, 1998). A utilização da quimioterapia neoadjuvante pautada nos ditames da quimioterapia adjuvante foi introduzida e expandida para pacientes com tumores localmente avançados e operáveis, proporcionando taxas maiores de conservação da mama (MAMOUNAS, 2014).

Apesar de aspectos contraditórios da conduta nos linfonodos, o esvaziamento axilar continua certamente a fazer parte da propedêutica e do tratamento do câncer de mama. Desde que haja na instituição equipe médica experiente e a paciente preencha os critérios para a aplicação do método de biopsia do linfonodo, este é o preferido para determinar o estadiamento da doença (NCCN, 2007).

1.3 Anatomia linfática da mama

O sistema linfático da mama foi inicialmente descrito por Asselius, em

1622 (CHUNG; CADY, 2004). A glândula mamária é constituída por uma rica malha de canais linfáticos que acompanham a circulação venosa. A maior parte da linfa mamária é drenada para a axila através de plexo linfático subdérmico, ultrapassando os linfonodos axilares. Estima-se que apenas 3% da linfa mamária é drenada para os linfonodos mamários internos (TURNER-WARWICK, 1959).

Cada lóbulo mamário tem um plexo linfático que converge para a região subareolar, formando o plexo linfático subareolar de Sappey. O fluxo linfático de qualquer parte da glândula mamária drena para o plexo de Sappey e deste para o plexo linfático subdérmico e posteriormente para a axila (BARROS, 2005; URIBURU, 1983).

O plexo linfático é formado por vasos (capilares e ductos coletores) e linfonodos que recebem o líquido intersticial tecidual. O trajeto dos ductos linfáticos encontra estruturas encapsuladas de tecido linfoide que são os linfonodos. Cada linfonodo é encoberto por uma cápsula densa de tecido conjuntivo. Abaixo da cápsula existe um espaço denominado de seio coletor. A estrutura do linfonodo pode ser dividida em região cortical e medular. A região cortical contém tecido linfóide, principalmente linfócitos B e centros germinativos. A região medular recebe linfa oriunda da cortical (BARROS, 2005).

A linfa poderá também ser drenada por via alternativa para a fossa supraclavicular, axila da mama oposta, espaço subdiafragmático e fígado (URIBURU, 1983). A rede linfática da mama drena para aproximadamente 20 linfonodos, na maioria das vezes escalonados em três níveis assim classificados: nível I (contém em média 12 a 15 linfonodos dispostos lateralmente à borda do músculo peitoral menor), nível II (4 a 6 linfonodos posteriormente ao músculo peitoral menor) e nível III (4 a 6 linfonodos localizados medialmente ao músculo peitoral menor) (BARROS, 2005).

Células metastáticas que drenam diretamente para dentro do linfonodo podem alojar-se e permanecer sem crescimento progressivo, ser destruídas pelo processo fisiológico que ocorre no linfonodo ou crescer na condição de micro ou macrometástases (CHUNG; CADY, 2004).

1.4 Conceitos da dissecação axilar

A dissecação axilar faz parte do tratamento do câncer de mama já nos trabalhos de Halsted (BLAND, 2004). O procedimento cirúrgico da doença maligna

deve respeitar os conhecimentos anatômicos do órgão, principalmente no que se relaciona a sua drenagem linfática, fundamentalmente devido ao risco de metástases linfonodais que podem estar associadas às peculiaridades do tumor maligno, como tamanho e características histológicas.

O exame clínico da axila em pacientes com câncer de mama apresenta baixa acurácia na identificação de metástase linfonodal, com taxa de erro de 40%. A utilização da ultrassonografia em mulheres com câncer de mama em estágio inicial incrementa a acurácia, podendo chegar a 67%. A incidência de metástases linfonodais aumenta com o tamanho do tumor. A incidência de comprometimento linfonodal em cânceres invasivos menores que 5mm foi de menos de 10% (CHUNG; CADY, 2004).

Estudo realizado em 24.740 casos de câncer de mama, quando foi observada a relação tamanho do tumor e envolvimento linfonodal, mostrou que mesmo tumores acima de 4cm, 29 a 47,9% tiveram estado linfonodal negativo. Na proporção que o tumor aumenta de tamanho ocorre um incremento no estágio metastático da axila (CARTER; ALLEN; HENSON, 1989).

A axila é dividida em três níveis funcionais conforme a relação com o músculo peitoral menor (KINNE, 1993). A remoção dos níveis I e II é prática da maioria dos cirurgiões, conforme consenso do National Institute of Health Consensus (1991).

O processo cirúrgico de linfadenectomia axilar radical pode ocasionar morbidade importante e irreversível. As principais complicações têm caráter permanente ou transitório: linfedema, seroma, infecções da ferida, disfunção motora e sensitiva do ombro ipsilateral, dor crônica, neuropatia, obstrução linfática dolorosa, celulites e tromboflebites.

O linfedema, dentre essas complicações, acomete cerca de 15 a 20% das pacientes tratadas para câncer de mama com esvaziamento axilar. Além do exposto, ainda podemos comentar o custo elevado do procedimento (LIN, 1993).

1.5 Conceito de linfonodo sentinela

A axila poderá estar clinicamente negativa para metástases axilares em muitas pacientes com câncer de mama em estádios mais precoces. Estas pacientes podem ter complicações oriundas do procedimento cirúrgico radical (TANNIS, 2001).

Surgiu o conceito de linfonodo sentinela em que há um ducto linfático aferente, que drena o tumor primário e leva para o primeiro linfonodo, então designado “sentinela”, que representa o estado linfonodal de toda a cadeia de drenagem da área tumoral. Este conceito de linfonodo sentinela é orientado por dois princípios básicos: a existência de um padrão previsível de drenagem linfática para o linfonodo regional e o funcionamento do primeiro linfonodo com filtro eficaz para células tumorais (TANNIS, 2001).

Historicamente, um dos primeiros relatos na identificação de linfonodo sentinela foi feito pós-parotidectomia com biopsia deste na junção da porção anterior e posterior da veia facial com exame de congelação, em 1951 (TANIS, 2001).

Posteriormente, foi observada a existência de linfonodo sentinela na drenagem linfática do pênis (CABANAS,1977). Outro trabalho também revelou a existência de linfonodo sentinela, utilizando estudo linfocintilográfico, em tumores de testículo. A viabilidade de dissecação limitada do retroperitônio em tumores de testículo e a observação de áreas de metástases solitárias proporcionaram a definição de linfonodos denominado sentinelas. A administração de contraste nos linfáticos da mama foi realizada, e estes visualizados com a adição do azul patente (TANIS, 2001).

Observou-se fluxo para um linfonodo isolado, chamado de “linfonodo de Sorgius” e, posteriormente, a drenagem seguia através dos vasos linfáticos e linfonodos para o sistema coletor em volta da veia axilar. Haagensen estudou a rota de metástases através do filtro linfonodal axilar e concluiu que os linfonodos do grupo central não são apenas os mais frequentes, mas também quase exclusivamente envolvidos. Utilizou-se o termo “linfonodo sentinela” para linfonodos específicos que ocupavam o grupo cervical inferior profundo por causa da sua relação com a confluência venosa júbulo-subclávia (HAAGENSEN, 1972).

Em 1977, identificou-se o padrão de drenagem linfática dos melanomas localizados em áreas ambíguas, utilizando linfocintilografia com ouro coloidal. Associada ao procedimento pré-operatório foi desenvolvida a técnica de mapeamento intraoperatório para selecionar o linfonodo a ser removido, de acordo com o padrão de drenagem do melanoma primário. O linfonodo sentinela foi considerado o primeiro local de metástase da doença (MORTON; WEN; COCHRAN, 1989).

O desenvolvimento da biopsia do linfonodo sentinela para o câncer de

mama iniciou no John Wayne Cancer Institute, em 1991, e o mapeamento com azul patente no câncer de mama deu-se com Giuliano, em 1994 (GIULIANO, 1994).

A injeção de radiocolóides com detecção intraoperatória do linfonodo sentinela utilizando um aparelho detector de raio gama (probe) foi introduzido posteriormente (KRAG, 1993).

A proposta do uso de linfocintilografia pré-operatória em conjunto com a radiolocalização intraoperatória para aumentar a acurácia e identificação do linfonodo sentinela foi sugerida inicialmente por Veronesi (1997). A utilização da injeção subdérmica de albumina coloidal marcada com tecnécio 99m proporcionou taxa de identificação do linfonodo sentinela de 98%, com acurácia de 97,5% (VERONESI, 1997).

1.6 Experiências da técnica do linfonodo sentinela em mastologia

No estudo reportado por Giuliano (1999), no qual 34 pacientes com câncer de mama foram submetidos à biopsia de linfonodo sentinela, concluiu-se que o câncer de mama se dissemina primariamente para a axila, utilizando via específica de linfonodos, que podem não ser identificados por uma amostra randomizada da axila. A principal indagação é se a ausência de células tumorais no linfonodo sentinela é também um indicador da ausência de células metastáticas nos outros linfonodos regionais. Importante parâmetro nestes estudos são as taxas de falso-negativos. Em estudos com melanoma maligno, nos quais foram realizadas 194 linfadenectomias com identificação de linfonodos sentinelas, a taxa de falso-negativo foi de 5%, resultando em alto grau de acurácia na identificação de metástases ocultas em linfonodos (MORTON; WEN; COCHRAN, 1989).

Estudo multicêntrico para validação da biopsia do linfonodo sentinela em 443 pacientes evidenciou taxa de identificação de 93% e acurácia de 97%, sensibilidade de 89% e valor preditivo negativo de 96% (KRAG, 1998).

Vários estudos em pacientes com câncer de mama confirmam que o linfonodo sentinela é o primeiro linfonodo a ser contaminado por células metastáticas, de acordo com a distribuição da rede linfática da maioria dos pacientes. Um estudo-revisão de biopsia do linfonodo sentinela em pacientes com câncer de mama mostrou uma acurácia maior do que 95% em todos os trabalhos (HSUEH, 1999).

Albertini (1996) combinou as duas técnicas de biopsia do linfonodo

sentinela (azul patente e substância radioativa), aumentando a sua taxa de identificação e reduzindo a curva de aprendizagem. Nesse estudo, foi identificado o linfonodo sentinela em 92% dos pacientes com valor preditivo de 100% para o estado da axila (ALBERTINI, 1996).

Cox (1998), posteriormente, revelou a sua experiência e reportou 466 pacientes com identificação em 94,4% deles, com falso-negativo somente em um caso.

Outros investigadores reportaram o sucesso da técnica, dentre os quais Veronesi identificou o linfonodo em 98,2% dos pacientes, com falso-negativo de 2,5% (GIULIANO, 2000).

Estudo em 806 pacientes onde se utilizou radiocolóide e/ou azul patente, não encontrou diferença na taxa de identificação em ambos, contudo falso-negativo foi maior em pacientes que utilizaram apenas o azul patente (11,4% versus 5,8%) (McMASTERS, 2000).

Existem variações nas taxas de falso-negativo em diferentes serviços. Algumas causas de falha na identificação poderiam ser justificadas por fatores inerentes à técnica, ao médico e ao paciente.

O primeiro estudo observacional de biopsia do linfonodo sentinela não seguido pela dissecação axilar de rotina em pacientes com câncer de mama não evidenciou recidiva axilar após 39 meses de seguimento (GIULIANO, 2000).

Estudo observacional de 953 pacientes tratados de 1996 a 2000, com linfonodos sentinelas negativos e não submetidos à dissecação axilar, encontrou uma taxa de recidiva em axila ipsilateral extremamente baixa (03 casos) o que corresponde a 0,3%. A taxa de metástases à distância foi muito baixa (3,7%), o que pode sugerir que a manutenção do tecido imunológico pode ser benéfica para a paciente portadora de câncer de mama. Estes dados foram importantes para validação do método, hoje difundido mundialmente, preservando-se o conteúdo linfático da axila de muitas pacientes (VERONESI, 2015).

1.7 Aspectos técnicos da biopsia do linfonodo sentinela

Alguns fatores podem influenciar na taxa de identificação do linfonodo sentinela, afetando a acurácia e falso-negativo do método.

A biopsia do linfonodo sentinela é utilizada para estadiar a axila em

pacientes de qualquer idade (21 a 90 anos) (GIULIANO, 1994). Em pacientes mais idosos, ocorre uma diminuição na taxa de identificação e a combinação dos métodos (radiocolóide e azul patente) pode incrementar a identificação do LS. Achados da redução da taxa de identificação foram vistos também em estudo multicêntrico, efetuado por McMasters (2000).

A segurança da biopsia do linfonodo sentinela em grávidas ou lactantes, utilizando azul patente ou radioisótopo ainda é desconhecida. Embora o radiocolóide se apresente como substância segura na gravidez, muitos profissionais são relutantes em usar o traçador nesses casos (SCHWARTZ; GIULIANO; VERONESI, 2002). O azul patente não deve ser administrado em grávidas (LYMAN, 2005). Em razão do risco de anafilaxia e pelo fato de ainda não ser aprovada a sua utilização FDA, o método ainda é desaconselhado para uso nessas pacientes (BUZAID; BUZAID; CARAELLI FILHO, 2007).

Trabalhos recentes propõem a utilização do radiotraçador em grávidas com segurança para a gestante e para o feto (VICTORIA, 2017).

Procedimentos cirúrgicos prévios como redução mamária, implantes de silicone, procedimentos cirúrgicos após lesões extensas por queimaduras, cirurgias reconstrutoras na mama e axila, procedimentos cirúrgicos para hidradenite e doenças linfáticas podem afetar a viabilidade do procedimento da biopsia do linfonodo sentinela. Embora podendo diminuir a acurácia do método, cirurgias recentes na mama, como biopsias (incisional, excisional ou biópsias de fragmento), utilizadas para confirmar o diagnóstico não são contraindicações para a biopsia do linfonodo sentinela. A preservação anatômica das vias linfáticas entre o tumor e axila é imperiosa para o sucesso da técnica (SCHWARTZ; GIULIANO; VERONESI, 2002).

O tipo histológico mais comumente encontrado nos pacientes com câncer de mama invasivo foi o carcinoma ductal, não havendo diferença na taxa de identificação do linfonodo sentinela, embora um estudo tenha demonstrado a diferença de identificação em tipos histológicos diferentes (carcinoma ductal infiltrante 63% e lobular infiltrante 52%) (BLAND; COPELAND, 2004).

A maioria dos estudos da literatura evidencia pacientes com tumores de tamanho abaixo de 2cm. Embora a incidência de metástases linfonodais aumente com o tamanho do tumor, a biopsia do linfonodo sentinela pode ser utilizada com boa acurácia em pacientes com tumores maiores (KRONTRIRAS; BLAND, 2003). Em Consenso da American Society of Clinical Oncology, a recomendação é o uso da

biopsia do linfonodo sentinela em mulheres com câncer de mama invasivo menor do que 5 cm, com axila negativa (LYMAN, 2005).

Em estudo recente retrospectivo com 767 pacientes portadoras de câncer de mama, não houve impacto na identificação do linfonodo sentinela injeção periareolar e o tamanho do tumor (KRAMMER, 2016)

A utilização da biopsia do linfonodo sentinela em pacientes com doença multicêntrica não está estabelecida. Alguns especialistas usam injeções separadas para cada local do tumor (SCHWARTZ; GIULIANO; VERONESI, 2002). Estudos indicaram taxa de identificação maior do que 97% e 0% de falso-negativo em pacientes portadoras de doença multicêntrica, e que a dissecação axilar em pacientes com axila clinicamente negativa e com doença multicêntrica pode ser considerada como alternativa aceitável (KRONTIRAS; BLAND, 2003).

Em mais de 50% dos casos, os tumores mamários estão localizados no quadrante superior externo e a localização dos mesmos em quadrantes mediais é relevante em face da drenagem para cadeia linfática mamaria interna (BOFF, 2006).

A suspeita de linfadenopatia axilar é atualmente contraindicação relativa para a biopsia do linfonodo sentinela. A maioria dos pacientes com axila clinicamente positiva terá linfonodo patologicamente positivo. Os canais linfáticos desses linfonodos podem estar bloqueados e comprometer o mapeamento linfático adequado, induzindo a um falso-negativo (KRONTIRAS; BLAND, 2003). Em aproximadamente 25% dos exames, a axila é classificada como falso-positiva (LYMAN, 2005).

Em estudos recentes feitos por Giuliano através do *trial* ACOSOG Z0011, pacientes com linfonodo sentinela positivo em câncer de mama e que foram submetidos a procedimento de cirurgia conservadora tiveram a axila preservada, seguindo com cuidados os critérios observados pelos autores (GIULIANO, 2010).

A taxa de falso-negativo é extremamente elevada em pacientes que apresentam obstrução linfática do plexo subdérmico da mama acometida com câncer de mama, por êmbolos tumorais e funcionalmente anormais, o que torna o método inviável. Pelos mesmos motivos não é recomendada a utilização da biopsia do linfonodo sentinela em pacientes com tumores que invadam a pele ou a parede torácica (LYMAN, 2005).

1.8 Fatores tumorais

Tradicionalis fatores prognósticos foram investigados, como idade, tipo histológico, grau tumoral, tamanho do tumor, invasão angiolinfática e status receptores hormonais. Somente tamanho tumoral e invasão angiolinfática estão associados com risco de metástases linfonodais. Achados imunoistoquímicos com Ki-67e Her-2 Neu (c-erb-B2) não demonstraram na série estudada na predição de metástase linfonodal (TVEDSKOV, 2011).

Em outra série em que foram avaliados 210 pacientes, dentre os fatores imunoistoquímicos, o Ki-67 não se comporta como preditor linfonodal. O tamanho tumoral e invasão angiolinfática estão correlacionadas com comprometimento linfonodal (YENIDUNYA, BAYRAK, HALTAS, 2011).

Na série descrita por Aitken, em que foram estudados 623 pacientes, não foram encontrados efeitos significativos no estado linfonodal quando se estudou receptores de estrógeno, progesterona e Her-2, com o maior fator preditor o tamanho tumoral e invasão angiolinfática (AITKEN, 2010).

1.9 Mapeamento linfático

No ano de 1999, 41 estudos-pilotos usando radiocolóide, azul patente ou a combinação de ambos, foram reportados com validação do método; com uma taxa de identificação de 90% dos casos e axila corretamente identificada como positiva em 93% e apenas o único linfonodo a ser acometido por tumor em 47% (CODY, 2001). A utilização da técnica combinada do radiocolóide e azul patente pode proporcionar maior taxa de identificação do linfonodo sentinela em cirurgiões com menor experiência. Instituições com cirurgiões com experiência apenas com radiocolóide ou azul patente apresentam sucesso na identificação, semelhante ao método combinado (SCHWARTZ; GIULIANO; VERONESI, 2002). O uso da técnica com azul patente exige maior experiência da equipe, portanto uma curva de aprendizagem maior.

1.10 Local de injeção

Os estudos iniciais da biopsia do linfonodo sentinela (BLS) no câncer de

mama foram fundamentados na técnica cuja injeção do radiocolóide ou azul patente foi em localização peritumoral. Experiências subsequentes demonstraram que o emprego de injeção dos mesmos fármacos em regiões subdérmica, intradérmica e subareolar proporcionaram taxa de identificação mais elevada e taxa de falso-negativo menor do que a observada na técnica de injeção peritumoral (LYMAN, 2005).

1.11 Complicações

A biopsia do linfonodo sentinela (BLS) demonstrou menor taxa de linfedema nas pacientes, diminuição do desconforto do ombro, redução das parestesias e infecções. A qualidade de vida foi incrementada em decorrência da diminuição da morbidade do membro superior acometido. Os efeitos adversos do procedimento diminuem marcadamente com a evolução do pós-operatório. Há relatos de pacientes que foram submetidos ao procedimento continuaram a apresentar fenômenos severos por tempo prolongado inobstante em menor proporção do que aquelas que seriam submetidas à linfadenectomia axilar (VERONESI, 2006).

A “axillary web syndrome”, que é a presença de um cordão fibroso ao longo da parte superior interna do braço, pode ser observada. Reações alérgicas podem ocorrer em 1 a 2% e, em sua maioria, as reações são erupções urticariformes e que respondem ao uso de anti-histamínicos. Reações verdadeiras são raras, ocorrendo em 0,25% a 0,5% dos pacientes. Pigmentação persistente da pele no local da injeção do azul patente pode ser encontrada em algumas pacientes, podendo lhes proporcionar incômodo estético (MURILO, 2005).

O azul patente e azul de isossulfan promovem incidência de reações alérgicas que oscilam de 0,6% a 2,7% (SCHERER, 2006). Arritmias cardíacas e broncoespasmos foram identificados em 43% das pacientes, segundo Mertes (2008).

Reações alérgicas foram relatadas em linfografias em 2,8% das pacientes (KALIMO; JANSÉN; KORMANO, 1981).

Outros trabalhos publicados evidenciaram reações alérgicas ao uso de azul patente em graus diferentes que variaram desde urticária e rush cutâneo até angioedema, hipotensão arterial severa e arritmias cardíacas (HAQUE, 2010; GUMUS, 2013).

Em série de questionário para avaliar reações do azul patente na Nova Zelândia e Austrália, foram encontradas taxas de reações adversas em 0,15%, variando de *rush* cutâneo, urticária, broncoespasmo, angioedema, hipotensão arterial e arritmias cardíacas (WRONG, 2014).

Além disso, corantes vitais não devem ser administrados em mulheres grávidas (LYMAN, 2005) e radiocolóides podem ser utilizados em gestantes de forma segura (FILIPPAKIS, 2007).

Estudo onde se utilizou radiocolóide e gestante com acompanhamento de fetos expostos durante o período intrauterino salientou segurança do mesmo em grávidas (GROOPER, 2014).

Dentre as complicações do azul de metileno, quando utilizado na biopsia do linfonodo sentinela, a necrose de pele e esteatonecrose foram observadas na área de injeção do fármaco (VARGHESE, 2007).

A complicação com o uso de azul de metileno com necrose cutânea e esteatonecrose foi relatada por Salhab, (2005).

1.12 Biopsia do linfonodo sentinela e quimioterapia neoadjuvante

A quimioterapia neoadjuvante para o tratamento do câncer de mama foi introduzida em 1970 para pacientes com câncer de mama localmente avançado. Vários termos também são utilizados para definir tal procedimento: quimioterapia primária, pré-operatória ou de indução.

A quimioterapia neoadjuvante, utilizada antes do procedimento operatório pode levar a algumas vantagens teóricas, resultando em diminuição do tumor e do estado axilar, conseqüentemente, alterando o estadiamento clínico (*downstaging*), maior taxa de cirurgia conservadora poderá ocorrer (FISHER, 1998). Outras vantagens da indução quimioterápica são: a capacidade de início precoce do tratamento sistêmico, avaliar resposta *in vivo*, administrar a quimioterapia em vasos sanguíneos intactos e estudar os efeitos biológicos da quimioterapia no tumor. A quimioterapia neoadjuvante, contudo, pode retardar o tratamento local, induzir resistência ao medicamento e proporcionar um estadiamento falho (GIORDANO; HORTOBAGY, 2004).

Há forte associação entre a resposta tumoral à terapia neoadjuvante e a determinação do estado linfonodal nas pacientes submetidas à quimioterapia

primária. Mulheres com resposta patológica completa mais frequentemente tiveram linfonodos negativos (87%), enquanto a proporção de pacientes com linfonodos negativos diminuiu com a resposta tumoral diminuída (47%) (FISHER, 1998).

Em análise dos linfonodos que foram removidos, em pacientes com câncer de mama e tamanho de tumores maiores que 3cm e que se submeteram ao tratamento quimioterápico pré-operatório, das 59 mulheres com axila clinicamente negativa (N0), 35 delas (59%) tiveram linfonodos histologicamente negativos. Das 93 pacientes que apresentavam linfonodos móveis ao exame e que foram consideradas como axila clinicamente positiva (N1), 66 destas pacientes (71%) apresentaram linfonodos histopatologicamente positivos e todos os pacientes com linfonodos fixos (N2) tiveram linfonodos positivos para câncer de mama (BONADONNA; VERONESI; BRAMBILLA, 1990).

Resposta patológica completa na axila e na mama, pós quimioterapia neoadjuvante, proporcionaram maior taxa de sobrevida nas pacientes. A resposta tumoral é um fator preditivo para a resposta linfonodal, embora a patologia atual seja capaz de detectar linfonodos de metastização prévia que regrediram com o tratamento (CHARFARE; LIMONGELLI; PURUSHOTHEAM, 2005). Kuerer (1998) apresentou trabalho em que 16% dos pacientes tiveram resposta clínica completa e destes 75% apresentaram a axila sem metástases linfonodal.

A quimioterapia neoadjuvante pode causar alterações histológicas na mama e nos linfonodos com áreas de fibrose, necrose gordurosa, histiocitose e tecido de granulação, podendo comprometer a identificação do linfonodo sentinela e proporcionar maior taxa de falso-negativo (ANDERSON, 2003).

Vários estudos foram introduzidos na literatura médica para avaliar a viabilidade da técnica de biopsia do linfonodo sentinela em pacientes submetidos à quimioterapia neoadjuvante. Surgiram questionamentos e indagações acerca da exequibilidade do método de biopsia do linfonodo sentinela e de sua acurácia nesses pacientes.

Trabalho realizado em 2000, estudando 51 pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante com biopsia do linfonodo sentinela, apresentou taxa de identificação do linfonodo sentinela em 84% com taxa de falso-negativo de 12% (BRESLIN, 2000). No mesmo período, outro grupo uninstitucional apresentou resultado de 33% de falso-negativo com acurácia global de 77% (NASON, 2000).

Alguns ensaios demonstraram taxas de identificação que variaram de 85%

a 98%, havendo taxas de falso-negativos que oscilaram entre 0% a 20% (XING, 2004). Fernandez, (2001) apresentou taxa de falso-negativo de 20% em 77 pacientes estudadas após quimioterapia neoadjuvante. Piato (2003) comparou 42 pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante com pacientes sem quimioterapia e encontrou taxa de falso-negativo de 17%.

Em estudo retrospectivo, foram observados 33 pacientes, obtendo-se taxa de identificação de 88% e taxa de falso-negativo de 0%, com acurácia de 100%, Haid (2001). Brady (2002) também mostrou dados com excelente taxa de identificação, (93%) e taxa de falso-negativo de 0% em 2002, em estudo institucional e retrospectivo.

Estudo em 34 pacientes com câncer de mama e biopsia do linfonodo sentinela após a quimioterapia neoadjuvante, utilizando técnica combinada do azul patente e radiocolóide, evidenciou taxa de 6% de falso-negativo, Stearn (2002).

Outro estudo prospectivo em que 83 pacientes foram avaliados e, destes, 37 foram submetidos à quimioterapia neoadjuvante em tumores de tamanho médio de 2cm, a taxa de identificação foi de 91,3%. Resultados falso-negativos foram frequentes com taxa de 19,4% quando comparados com grupo de pacientes não submetidos à quimioterapia neoadjuvante, cuja taxa de falso-negativo foi de 2,4% (VIGÁRIO, 2003).

Em estudo multicêntrico realizado pelo National Surgical Adjuvant Breast Cancer and Bowel Project Protocol B-27 (NSABP B-27), onde foram avaliadas 428 pacientes com câncer de mama submetidas à quimioterapia neoadjuvante e biopsia do linfonodo sentinela, foi encontrada taxa de identificação de 85% e falso-negativos de 11% (MAMOUNAS, 2005).

Uma série de 69 pacientes portadoras de câncer na mama submetidas à quimioterapia neoadjuvante, e posteriormente à biopsia do linfonodo sentinela, apresentou taxa de identificação de 92,8% e taxa de falso-negativos de 25% (SHEN, 2007).

Contudo 02 estudos recentes têm proposto utilização da biopsia do linfonodo sentinela em pacientes com axila positiva e com taxa de identificação 95,8% (KIM, 2017) e de 98% (FERNANDEZ-GONZALEZ, 2017).

1.13 Biopsia do linfonodo sentinela pré-quimioterapia neoadjuvante

Embora a biopsia do linfonodo sentinela pré-quimioterapia (BLSPQT) requeira um procedimento cirúrgico adicional e possa retardar o início da quimioterapia, o principal argumento em seu favor é que esta abordagem preserva a acurácia do procedimento.

Várias instituições adotaram o BLSPQT, evitando dissecação axilar para biopsiar o linfonodo sentinela negativo antes do tratamento quimioterápico proposto.

O trabalho de Menard (2009) apresentou taxa de identificação de 100% com ausência de falso negativo utilizado azul patente e radiocoloide em pacientes que foram submetidos à BLSPQT com axila clinicamente negativa.

Estudo realizado por Grube (2008) analisando 55 pacientes evidenciou taxa de identificação de 100% e falso negativo de 0%, proporcionando acurácia adequada para o procedimento.

Jones (2005) comparou a biopsia do linfonodo sentinela antes e depois da quimioterapia neoadjuvante encontrando taxa de identificação de 100% e 80.6% respectivamente e taxa de falso negativo elevada no grupo pós-quimioterapia (11%).

Na série desenvolvida por Cox (2006) onde se estudou 89 pacientes com câncer de mama localmente avançado em que foram estratificados dois grupos (axila positiva e axila negativa), evidenciou-se que a biopsia do LS pré-quimioterapia proporcionou acurácia adequada para axila negativa.

Série desenvolvida por Papa (2008), que comparou a biopsia do linfonodo sentinela pré e pós-quimioterapia, a taxa de identificação foi de 98.8% e 87% respectivamente, elevando assim a acurácia do método da biopsia do linfonodo sentinela pré-quimioterapia.

Em revisão da aplicação do linfonodo sentinela e quimioterapia neoadjuvante relatou-se variação de taxa de identificação de 74-94% (MAMOUNAS, 2016).

São argumentos favoráveis à realização da biopsia do linfonodo sentinela antes da quimioterapia (SABEL, 2010): maior acurácia no estadiamento; menor taxa de recidiva documentada; maior experiência cirúrgica; o conhecimento do estado nodal pode guiar se o tratamento neoadjuvante é apropriado bem como a escolha de quimioterapia ou radioterapia adjuvante; taxa de recidiva axilar baixa.

Em contrapartida são argumentos desfavoráveis a necessidade de dois

procedimentos cirúrgicos; retardo da quimioterapia; o estado nodal torna-se menos importante para decisão da terapia adjuvante; o estado nodal depois da quimioterapia pode ser mais preditivo; dissecação axilar desnecessária na mulher com doença linfonodal erradicada pela quimioterapia.

No trabalho AMAROS em que foram estudados 1953 pacientes, a taxa de identificação do linfonodo sentinela foi de 97% (STRAVER, 2010) e 99,1% no trabalho SENTINA TRIAL com doença avançada submetida à biopsia do linfonodo sentinela antes da quimioterapia neoadjuvante (KUEHN, 2013)

Loo encontrou excelente taxa de identificação em pacientes submetidas à biopsia do linfonodo sentinela pré-quimioterapia (98%) e em pacientes com biopsia pós-quimioterapia taxa de identificação de 95% (LOO, 2015).

A orientação de preservação da axila em pacientes cujo estadiamento classifica-se em I, II e IIIA (T3N1M0) foi proposta nos *guidelines* do NCCN (NCCN, 2017). Este fato tende a alterar a conduta na biopsia do linfonodo sentinela em tumores localmente avançados.

O momento mais apropriado e o método mais adequado para biopsiar o linfonodo sentinela ainda suscitam controvérsias, não havendo uma universalização da conduta sobre este assunto. A conduta do câncer de mama é multidisciplinar, e o estadiamento cirúrgico e controle locorregional da doença irão proporcionar um grande impacto no tratamento oncológico, clínico, cirúrgico e radioterápico. A estratificação dos pacientes poderá influenciar na acurácia dos tratamentos instituídos.

1.14 Novas técnicas para linfonodo sentinela

A ação padrão para estadiamento linfonodal axilar é a biopsia do linfonodo sentinela utilizando radioisótopo e azul patente. A técnica do radioisótopo é limitada em 60% dos pacientes elegíveis para o procedimento nos países desenvolvidos. Outras técnicas são conhecidas também para a identificação do linfonodo sentinela como a utilização da indocianina, microbolhas assistidas com ultrassonografia e nanopartículas férricas supermagnéticas (AHMED, 2014).

A taxa de identificação utilizando a indocianina variou de 93-100%. Trabalhos mostraram que a taxa de identificação do linfonodo sentinela quando comparado com a técnica com radiofármaco não foi estatisticamente significativa. O

número de linfonodos sentinelas identificados foi de 3-5.4, considerado elevado quando comparado a outras técnicas padrões (AHMED; PURUSHOTHAM; DOUEK, 2014).

A utilização de fosfolipídeos e microbolhas para a identificação do linfonodo sentinela tem sido útil, com taxa de identificação de 89%. Estudo feito por Cox destacou taxa de identificação de 87%, contudo com falso negativo elevado e sensibilidade de 61% (COX, 2013).

A nanopartícula férrica supermagnética resultou em taxa de identificação de 77% quando utilizado como único marcador e número médio de linfonodos retirados de 1-6 linfonodos (AHMED; PURUSHOTHAM; DOUEK, 2014). Trabalho publicado por Douek (AHMED; PURUSHOTHAM; DOUEK, 2014) evidenciou taxa de falso negativo de 8% com taxa de discordância de 6-9%.

1.14.1 Estudo experimental com marcador sanguíneo autólogo

Em estudo experimental realizado por Pinheiro (2009), usando um novo marcador para a identificação de linfonodo sentinela em mama de cadelas (marcador autólogo), o autor identificou sete linfonodos sentinelas castanhos e marcados com radiofármacos em axila direita de seis cadelas. Este fato mostrou que o derivado do sangue (hemossiderina) foi factível na identificação de linfonodo sentinela. Teoricamente, o marcador é destituído de efeitos colaterais (reações alérgicas), pois utiliza o derivado sanguíneo do próprio animal.

Estudo realizado em pacientes com tumores iniciais sem indicação de quimioterapia neoadjuvante, onde se utilizou hemosiderina para identificação do linfonodo sentinela, evidenciou LS em pacientes com câncer de mama em 100% dos casos estudados com taxa de concordância de 100% quando utilizado fitato marcado com tecnécio e ausência de efeitos adversos (VASQUES, 2010).

Estes trabalhos demonstraram a relevância do estudo com marcador autólogo em pacientes sem a necessidade de quimioterapia neoadjuvante. A proposta de introdução de método alternativo para a identificação do linfonodo sentinela em pacientes com câncer de mama localmente avançado e axila clinicamente negativa, vez que a biopsia do linfonodo sentinela é rotina da propedêutica mamaria nas pacientes com câncer de mama (NCCN, 2017), pode proporcionar benefícios às pacientes portadoras dessa afecção em questão.

1.5 Justificativa

A biopsia do linfonodo sentinela apresenta-se como importante meio na avaliação prognóstica e preditiva do câncer da mama. A universalização da biopsia do linfonodo sentinela impulsionou a necessidade do conhecimento de novos marcadores destes linfonodos, favorecendo a ampliação dos conhecimentos dos efeitos adversos do marcador, assim como taxas adequadas de identificação dos mesmos, minimizando os falsos negativos do método. A utilização da hemossiderina em pacientes com cânceres de mama precoces, com taxas de identificação adequadas e segurança clínica fomentou a necessidade de discussão acerca do estudo direcionado a pacientes com cânceres de mama localmente avançados e com axila clinicamente negativa utilizando hemossiderina.

A biopsia do linfonodo sentinela antes da quimioterapia neoadjuvante em pacientes com tumores avançados e axila clinicamente negativa pode beneficiar um segmento de pacientes com câncer de mama localmente avançado. A necessidade de novas investigações é fundamental para consubstanciar a biopsia do linfonodo sentinela antes da quimioterapia neoadjuvante.

2 OBJETIVO

Comparar a taxa identificação do linfonodo sentinela pré-quimioterapia na mama feminina utilizando marcador autólogo derivado do sangue em pacientes com câncer de mama localmente avançado e axila clinicamente negativa

3 MÉTODO

3.1 Desenho do estudo

Ensaio clínico fase 1 (em ser humano, avalia-se a segurança do produto e testado em pequenos grupos de 10-30 pessoas), do tipo prospectivo (planejamento do estudo e registro de exposição antes do evento da “causa” para o “efeito”), não randomizado (não aleatórios).

O objetivo primário do estudo fase 1 em oncologia seria inicialmente determinar a dose tolerância máxima e reavaliação de métodos (FISHER, 1990).

O estudo prospectivo seleciona a amostra da população, mensura as variáveis preditivas e compara os resultados em um tempo específico no futuro.

O processo de randomização utilizado em *trials* propõe uma redução no *bias*, definido como erro sistemático ou diferença entre o valor verdadeiro e aquele obtido devido a todas as causas de variabilidade da amostra. A randomização tende a produzir grupos que são comparáveis com relação a fatores conhecidos e desconhecidos, variantes de prognósticos e covariantes (FISHER, 1990).

3.2 Tamanho amostral

A possibilidade de testar hipóteses constitui valioso procedimento disponível ao pesquisador.

O tamanho amostral correlacionou-se ao número de pacientes encaminhadas com câncer de mama no serviço de Mastologia do complexo hospitalar GEEON-MEAC.

Apesar do tamanho amostral e do certo grau de erro relacionado a estimativa dos parâmetros, é possível quantificar o poder de significância estatístico, sendo inversamente proporcional ao tamanho da amostra.

Das pacientes portadoras de câncer na mama, oriundas do Ambulatório de Mastologia do Grupo de Educação e Estudos Oncológicos – GEEON e ambulatório de Mastologia do Complexo da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand (MEAC) – Hospital/Universitário Walter Cantídio (HUWC) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC), no período 2017, 18 foram encaminhadas para o estudo em questão.

3.3 Local da pesquisa

Ambulatório de Mastologia do Grupo de Educação e Estudos Oncológicos – GEEON e Ambulatório de Mastologia do Complexo da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand (MEAC) – Hospital/Universitário Walter Cantídio (HUWC) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC).

GEEON é uma entidade civil sem fins lucrativos, com personalidade jurídica de direito privado, atuante em vários seguimentos na área de Oncologia. Funciona como Serviço de Referência para diagnóstico em Mastologia do Sistema Único de Saúde (SUS) e como Extensão Universitária e Liga Acadêmica do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (Pro-Reitoria de Extensão).

Foram atendidas, no ambulatório de mastologia do GEEON ,178 pacientes com câncer de mama e no ambulatório de mastologia do complexo MEAC-HUWC-UFC 105 pacientes. Dados fornecidos pelo SAME de ambos os serviços, referentes ao período de 2017. Destas, foram selecionadas as pacientes a serem incluídas no desenho do estudo de acordo com o estadiamento e critérios clínicos previamente estabelecidos.

3.4 Critérios de inclusão

Para a realização do trabalho proposto, foram escolhidas as pacientes conforme os critérios de inclusão adiante delineados:

- Paciente com câncer de mama diagnosticado histologicamente por meio de biopsia de fragmento incisional ou excisional estágio II (tumor maior ou igual a 4cm), III e que apresentou axila clinicamente negativa antes da quimioterapia neoadjuvante;
- Doença multifocal ou unifocal;
- Paciente que não tenha recebido qualquer ciclo de quimioterapia ou radioterapia pré-operatória na mama;
- Idade – maior de 18 anos e menor de 75;
- Sexo feminino.

3.5 Critérios de exclusão

- Câncer inflamatório da mama;
- Gravidez;
- Procedimento cirúrgico axilar e biópsia incisional prévia que comprometam a drenagem linfática da mama;
- Quimioterapia e radioterapia prévia;
- Paciente com câncer de mama avançado estadiamento IV

3.6 Aprovação pelo comitê de ética e pesquisa

O estudo foi submetido à aprovação pelo Comitê de Ética (CEP), de acordo com a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CSN). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi previamente assinado por todos os responsáveis que participaram do estudo, sendo-lhes respeitado o direito ao anonimato, ao sigilo e à confidencialidade de informações obtidas, assim como facultada a liberdade de se recusarem a participar das atividades e questões propostas. O referido termo foi aplicado em duas vias, uma retida pelo responsável e a outra pelo pesquisador.

A pesquisa foi realizada no período de 2017, com a aprovação do Comitê de Ética – Parecer número 2.032.200 de 20/03/2017.

3.7 Período do estudo

A pesquisa foi realizada nos meses de abril a julho de 2017

3.8 Variáveis do estudo

- Idade;
- Tamanho do tumor;
- Localização do tumor;
- Imunoistoquímica do tumor: receptor de estrógeno e de progesterona, Ki67(sistema Bench Mark - ultra Ventana) e c-erb-B2

(sistema automatizado autostainer (DAKO))

- Número de linfonodos sentinelas identificados pelo radiofármaco;
- Número de linfonodos sentinelas identificados pelo marcador autólogo;
- Estudo histopatológico parafina do(s) linfonodo(s) sentinela(s) marcados pelo radiofármaco e marcador autólogo.

3.9 Materiais

3.9.1 Equipamento de rádio localização

Gama probe – duas unidades pertencentes ao GEEON

Modelos – Gama-probe NuclearLab modelo DGC-II-Fabricado por: NuclearLab Argentina

Navegador – GPS. Fabricado por RMD Instruments Corp.USA

3.9.2 Materiais de coleta, manipulação e câmara de fluxo laminar na produção do marcador autólogo

Todo o material de coleta foi cedido pelo centro de hematologia e hemoterapia do Ceará - HEMOCE

3.9.3 Substâncias radioativas

O radiofármaco utilizado foi o colóide fitato marcado com tecnécio 99, fornecido pela clínica radiológica Sonimagem – Diagnóstico de Imagens. A dose do material radioativo corresponde a níveis inferiores a 0,5 mCi.

4 PREPARO E PRODUÇÃO DO MARCADOR AUTÓLOGO

Quarenta e oito horas antes do procedimento cirúrgico, foi feita a coleta de 16ml de sangue em veia periférica do membro superior contralateral a localização da mama acometida em tubos de coleta com solução anticoagulante (EDTA). O procedimento foi realizado pela equipe do Centro de Hemoterapia do Hemoce, após a assinatura do termo de consentimento livre esclarecido. Optou-se por colher o sangue em membro superior contralateral com o objetivo de minimizar risco de infecção no dimídio acometido.

Os tubos foram dispostos simetricamente em centrífugas e submetidos ao procedimento de centrifugação durante cinco minutos à rotação de 3800rpm. Identificando-se uma interface, o segmento superior do sobrenadante com o plasma foi aspirado utilizando-se uma pipeta e este conteúdo desprezado. No material residual de cada tubo de ensaio, foi adicionado igual volume em ml, de solução salina fisiológica (NaCl) a 0,9%. Após homogeneização manual dos tubos, estes foram novamente centrifugados conforme padrão inicial. Novamente a interface do sobrenadante foi aspirada e desprezada. Obteve-se, portanto, um concentrado de hemácias.

Duplicou-se o volume de cada tubo com igual volume de água bidestilada. A homogeneização foi realizada manualmente, proporcionando hemólise (diferença de osmolaridade). Os tubos foram mais uma vez centrifugados por três minutos com o objetivo de ratificar a hemólise. Uma solução homogênea foi produzida pelo procedimento (hemólise da solução que foi utilizada na biopsia do linfonodo sentinela).

4.1 Administração do marcador autólogo e radiofármaco

O volume de 4ml do tubo com a solução sanguínea oriunda da terceira e última centrifugação, esta rica em ferro, foi injetada na região subareolar, após anestesia local com lidocaína a 1%, sem epinefrina. Este procedimento foi feito 48 horas antes do ato cirúrgico.

As pacientes foram internadas após administração do marcador autólogo para avaliar possíveis efeitos adversos.

Administrou-se 0,2ml radiocolóide (fitato marcado com tecnécio 99m) na

região subareolar, da mama acometida por câncer de mama imediatamente antes do procedimento cirúrgico.

Figura 1 - Procedimento: (1A) Injeção subareolar de hemossiderina.



Fonte: Acervo do autor (2017).

Comentário: Injeção subareolar de hemossiderina

Figura 2 - Local pós injeção hemossiderina (1B)



Fonte: Acervo do autor (2017).

Comentário: equimose 24h após injeção da hemossiderina

4.2 Ação cirúrgica e processamento anatomopatológico

A referida paciente foi submetida ao procedimento cirúrgico sob sedação anestésica e anestesia local com xilocaína a 1% sem epinefrina, através de incisão axilar ipsilateral.

A biopsia do linfonodo sentinela foi guiada pela sonda do Gama-probe, esta utilizada para identificar o linfonodo sentinela marcado com o radiofármaco e pela impregnação castanho-amarronzada do linfonodo axilar marcado com a hemossiderina.

Os resultados foram registrados em ficha de coleta e os linfonodos sentinelas foram encaminhados para o exame anatomopatológico pela técnica de parafina.

Cada paciente incluída no estudo foi avaliada e os dados coletados foram registrados em ficha específica conforme apêndice A

Após o procedimento, a paciente recebeu alta hospitalar e foi encaminhada para o início do tratamento quimioterápico neoadjuvante.

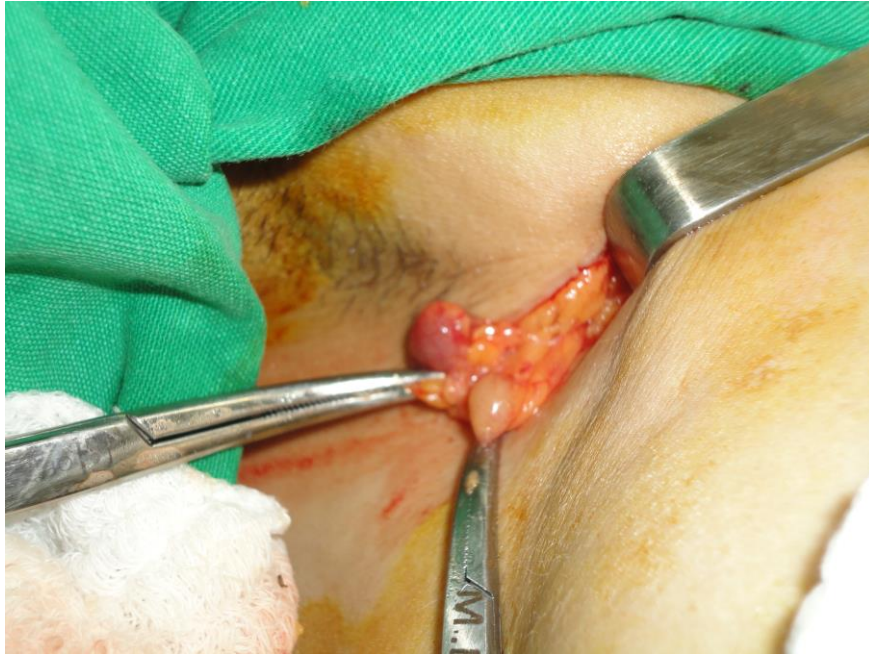
Figura 3 - Aspecto intraoperatório do LS fortemente corado



Fonte: Acervo do autor (2017).

Comentário: Linfonodo sentinela fortemente corado pela hemossiderina

Figura 4 - LS macroscopicamente corado pelo preparo rico em hemossiderina ao lado de LS não corado



Fonte: Acervo do autor (2017).

Comentário: Dois linfonodos sentinelas de diferentes colorações identificados, sendo o mais claro LS marcado com o radiofármaco

5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram expostos das variáveis categóricas em frequência e porcentagem. Para avaliar a concordância entre a técnica de biopsia do linfonodo sentinela onde se utilizou a hemossiderina e a técnica padrão, empregou-se o Coeficiente de Concordância de Kappa. Já para a investigação de associações entre as variáveis categóricas, utilizou-se teste exato Fisher. No presente trabalho foi adotado um nível de significância de 5%.

6 RESULTADOS

Dezoito pacientes portadoras de câncer de mama localmente avançado e axila clinicamente negativa foram submetidas à biopsia do linfonodo sentinela pré-quimioterapia utilizando material enriquecido com hemossiderina.

6.1 Análise descritiva

A idade das pacientes estudadas variou entre 33-69 anos, sendo a idade média da amostra de 48,2 anos. Do total de pacientes, 63,7% encontravam-se na pré-menopausa.

Todas as pacientes foram diagnosticadas com carcinoma mamário invasor sendo o carcinoma ductal invasor o tipo histológico mais frequente, encontrado em 17 pacientes (94,5%).

O estadiamento tumoral encontrado na amostra populacional com maior frequência foi o T3 em 14 pacientes (77,8%).

O quadrante supero-externo foi a localização tumoral mais encontrada em 11 pacientes (60,5%), tendo o quadrante supero-interno em 3 pacientes (16,5%).

Das 18 pacientes incluídas no estudo, 12 possuíam tumores receptores positivos (66,6%), e quatro pacientes eram c-erb-B2 amplificadas (22,2%).

Do total de pacientes estudadas, 02 pacientes não obtiveram identificação do linfonodo sentinela pelos dois métodos.

O número médio de linfonodos encontrados na amostra foi de 02 linfonodos por paciente.

Dentro das características presentes na paciente em que não houve identificação do linfonodo sentinela pela hemossiderina e o mesmo foi identificado pelo fitato marcado com tecnécio 99, o tumor localizava-se em região retroareolar e a avaliação anatomopatológica pelo estudo de parafina do linfonodo sentinela identificado pelo radiofármaco foi positivo para células metastáticas. O tipo histológico do tumor em questão foi carcinoma invasivo pagetóide e o mesmo apresentava grau histológico 3, receptores hormonais negativos e amplificação do c-erb-B2 presente na amostra tumoral.

Tabela 1 - Perfil Grau histológico e tamanho tumoral das pacientes incluídas no estudo comparando marcador autólogo (hemossiderina) e radiotraçador fitato marcado com tecnécio 99

	HEMOSSIDERINA		TECNÉCIO	
	Sim	Não	Frio	Quente
Grau				
1	3 (20 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (18,8 %)
2	9 (60 %)	1 (33 %)	0 (0 %)	10 (62,5 %)
3	3 (20 %)	2 (67 %)	2 (100 %)	3 (18,8 %)
Tamanho do tumor				
T2	0 (0 %)	1 (33 %)	1 (50 %)	0 (0 %)
T3	14 (93 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	14 (88 %)
T4C	1 (7 %)	2 (67 %)	1 (50 %)	2 (13 %)

Fonte: Dados da pesquisa. T2 (2,0-5,0 cm), T3 (acima de 5,0 cm), T4C (infiltração de pele e/ou infiltração de parede torácica).

Tabela 2 – Comparação entre receptores de estrogênio, receptores de progesterona, Ki 67 e c-erb-B2 ao utilizar hemossiderina e fitato marcado com tecnécio 99.

	HEMOSSIDERINA		TECNÉCIO	
	Sim	Não	Frio	Quente
Receptor de estrógeno	p = 0,245		p = 1	
Positivo	4 (27 %)	2 (67 %)	1 (50 %)	5 (31 %)
Negativo	11 (73 %)	1 (33 %)	1 (50 %)	11 (69 %)
Receptor de progesterona	p = 0,528		p = 1	
Positivo	5 (33 %)	2 (67 %)	1 (50 %)	6 (38 %)
Negativo	10 (67 %)	1 (33 %)	1 (50 %)	10 (63 %)
KI67	p = 1		p = 1	
menor que 30	8 (53%)	2 (66%)	1 (50%)	9 (57%)
maior que 30	6 (40 %)	1 (33 %)	1 (50 %)	6 (38 %)
CERBB2	p = 1		p = 1	
1+	12 (80 %)	2 (67 %)	2 (100 %)	12 (75 %)
3+	3 (20 %)	1 (33 %)	0 (0 %)	4 (25 %)

Teste utilizado: teste exato de Fisher

Encontrada taxa de identificação de 88,9% do linfonodo sentinela, ao utilizar hemossiderina e fitato marcado com tecnécio 99m. Quando utilizado somente a hemossiderina a taxa foi de 83,3% (15 pacientes). Comparadas as taxas, a concordância foi de 94,4% com índice Kappa = 0,77 e intervalo de confiança de 95%: 0,32-1 (p=0,001).

Tabela 3 - Índice de Kappa

Kappa	0.769
P-valor	0.001
Intervalo de 95% de confiança do Kappa	sup: 1.0 inf: 0.32

Figura 5 - LS macroscopicamente corado pelo preparo rico em hemossiderina

Fonte: Acervo do autor (2017)

Comentário: Linfonodo sentinela fortemente marcado pela hemossiderina

Figura 6 LS macroscopicamente corado pelo preparo rico em hemossiderina

Fonte: acervo do autor (2017)

7 DISCUSSÃO

As pacientes foram selecionadas consoante critérios de inclusão preestabelecidos para a composição do grupo de portadoras de câncer de mama localmente avançado com axila clinicamente negativa e indicação de quimioterapia neoadjuvante. Após, foram inseridas em número adequado na fase 1 do estudo prospectivo e não randomizado onde se utilizou marcador autólogo rico em hemossiderina objetivando avaliar a segurança, toxicidade e correlação com o radiotraçador. O número de pacientes estudados respalda-se nos dados da literatura em relação ao número da amostra (BOFF, 2006).

A utilização de marcadores para a biopsia do linfonodo sentinela tem sido incrementada na propedêutica mamária e as substâncias mais frequentemente utilizadas são o azul patente e radiotraçador fitato marcado com tecnécio 99m. A administração subareolar das medicações marcadoras respeitam a fisiologia da drenagem linfática da mama com fluxo preferencial para a região subareolar (BARROS, 2005). A administração de hemossiderina em região subareolar consubstanciou-se nos mesmos princípios fisiológicos que norteiam a anatomia linfática da mama, havendo marcação do linfonodo sentinela de forma adequada. A transferrina é responsável pelo transporte de ferro no indivíduo. O ferro aglomera-se nos lisossomos denominando-se hemossiderina (HALLIDAY, 1994) e a maior parte liga-se ao heme, portanto fazendo parte da hemoglobina. Parcela do ferro ligado à transferrina é captada pelas células do sistema mononuclear fagocitário e depositada sob a forma de ferritina e/ou hemossiderina (CANÇADO; CHIATTONE, 2001). O marcador autólogo injetado é fagocitado por macrófagos do sistema reticuloendotelial e através da malha linfática subdérmica da mama impregna-se no linfonodo sentinela. Essa disposição do metabolismo fisiológico do ferro determinou marcação do linfonodo sentinela pelo método proposto.

A variação da idade da amostra estudada (33 a 69 anos) corresponde aos preceitos aceitos, sem interferência na taxa de identificação do linfonodo sentinela dependendo do perfil etário (LYMAN, 2014). A idade média das pacientes (48,2 anos) corrobora com os achados da literatura médica; em Mamounas (2005), 56,8% das pacientes estudadas tinham mais de 50 anos de idade sem interferência na identificação do linfonodo sentinela, fato ratificado também por Shen (2007).

A linfa mamária é drenada preferencialmente de forma centrípeta para a área subareolar e posteriormente para os canais linfáticos principais e linfonodos pertinentes. A localização do tumor não é fator que interfere na identificação do linfonodo sentinela (BARROS, 2005). O quadrante supero-externo foi a localização mais frequentemente relatada na amostra estudada (60,5%), o que corrobora com os achados da literatura médica em que mais de 50% dos tumores encontram-se aí localizados, fato que se justifica em razão da predominância do tecido mamário no quadrante superior-externo (BOOF, 2006). Relevante ressaltar que tumores localizados em quadrante medial podem ter preferencialmente drenagem para os linfonodos da cadeia mamária interna (BOOF, 2006).

O tamanho tumoral dos pacientes acompanhados na pesquisa (acima de 5 cm) obedeceu aos critérios de tumores localmente avançados com classificação T3 (TNM) para os quais indica-se a quimioterapia neoadjuvante. Em NSABP-27, o tamanho médio dos tumores relatados foi de 4,5 cm (Mamounas, 2005). O valor preditivo é elevado para tumores menores de 4,5cm conforme estudo de Albertini (ALBERTINI,1996). Indicou-se conforme o perfil clínico das pacientes da amostra, a redução tumoral e melhores condições de operabilidade e ressecabilidade biológica. O tamanho tumoral está relacionado com maior probabilidade de comprometimento neoplásico dos linfonodos axilares (CARTER, 1989). Apesar disso, técnicas de identificação do linfonodo sentinela em pacientes com axila clinicamente positiva têm sido incorporadas com taxas de identificação adequadas (KIM, 2017). Outro estudo relatou que no grupo de pacientes estudadas com quimioterapia neoadjuvante cuja axila apresentava-se clinicamente negativa, 75% delas tinham tumores até 5 cm, confrontando a amostra estudada em que a maioria dos pacientes eram portadoras de tumores acima de 5 cm (KUEHN, 2013).

O grau histológico e fatores tumorais imunoistoquímicos (receptor de estrógeno, receptor de progesterona, c-erb-B2 e Ki 67) fazem parte da propedêutica do câncer de mama norteando tratamentos específicos. A maioria das pacientes da amostra estudada (66,6%) apresentou receptores hormonais positivos e 22,2% amplificação para c-erb-B2. Vasques, (2015) não encontrou amplificação do c-erb-B2 e identificou receptores hormonais em 85% das pacientes. Comparando-se os trabalhos, observa-se a discrepância dos achados posto que, no desenho do referido autor não houve indicação da quimioterapia neoadjuvante, em face do estadiamento e do perfil imunoistoquímico tumoral.

A biopsia do linfonodo sentinela em câncer de mama tem sido recomendada em todas as pacientes com estágio I, II e IIIA (T3N1M0) podendo ser omitida a dissecação axilar nestas situações (NCCN, 2017). Dados que respaldam o trabalho em questão cujas pacientes são portadoras de tumores localmente avançados com taxa de identificação do linfonodo sentinela de 88.9%.

A combinação de radioisótopo e azul patente para biopsia do linfonodo sentinela em câncer de mama mostrou taxa de identificação mais elevada do que o radioisótopo quando este foi utilizado como marcador único, em trabalho de revisão sistemática em que 24 estudos foram incluídos. Todavia não houve diferença estatisticamente significativa depois da quimioterapia neoadjuvante (OR=1.64,95% CI 0.832-3.27, P maior que 0,05). Dois traçadores não evidenciaram taxa de falso negativo menor do que apenas 01 traçador (HE P.S., 2016).

Em estudo prospectivo, em que 123 pacientes foram avaliadas e submetidas a biopsia do linfonodo sentinela pre quimioterapia, a taxa de identificação foi de 100%. A biopsia do LS apresentou acurácia adequada promovendo elevada taxa de identificação e evitando a dissecação axilar em mais de 70% das pacientes (Garcia-Tejedor A, 2017).

A utilização de marcadores para biopsia do linfonodo sentinela com dupla técnica de injeção (azul patente e radiotraçador) proporciona resultados adequados (Krag,1993). A associação das técnicas do azul patente e radiocolóide incrementou a acurácia proporcionando taxa de identificação do linfonodo sentinela de 92% nos 62 pacientes estudados (ALBERTINI, 1996). No SENTINA TRIAL utilizou-se o radiocolóide em 57% das pacientes e a técnica combinada (azul patente e radiocolóide) em 39% no grupo das pacientes submetidas à biopsia do linfonodo sentinela pré-quimioterapia (KUEHN, 2013). Na amostra em questão, a dupla marcação, utilizando a hemossiderina e o radiotraçador (fitato marcado com tecnécio 99m), teve intuito comparativo com o padrão de biopsia do linfonodo sentinela onde se utiliza o azul patente, mostrando acurácia satisfatória em predizer o estado linfonodal axilar (GIULIANNI,1994).

A taxa de identificação do linfonodo sentinela utilizando a hemossiderina em pacientes com câncer de mama localmente avançado e axila clinicamente negativa mostrou-se aceitável quando relacionada à literatura médica pesquisada nas mais diversas condições. Estudos, em que foram realizadas biópsia do linfonodo sentinela e dissecação axilar utilizando diferentes técnicas de mapeamento linfático

(azul patente, radiocolóide ou associação dos dois métodos), mostraram variação de taxa de identificação do linfonodo sentinela de 74% - 94% (MAMOUNAS, 2016). O estudo de marcador sanguíneo autólogo em humanos, no trabalho de Vasques, evidenciou taxa de identificação de 100% (VASQUES, 2015), maior em relação do estudo em questão que, todavia foi aplicado a tumores maiores. Observe-se que no trabalho retro de Vasques a amostra foi de pacientes portadoras de tumores menores e com perfil imunistoquímico sem indicação de quimioterapia neoadjuvante.

O SENTINA TRIAL, evidenciou taxa de identificação de 99,1% (KUEHN, 2013) em pacientes recrutadas para a biópsia do linfonodo sentinela pré-quimioterapia com axila clinicamente negativa. Taxa comparativamente maior que as apresentadas pelo estudo em questão de (83,3%) quando utilizou hemossiderina. Observou-se um discreto incremento da taxa de identificação (88,9%) quando associado o radiocolóide, proporcionando uma boa taxa de concordância (94,4%) e Kappa = 0,77.

A quimioterapia neoadjuvante é utilizada para pacientes com tumores localmente avançados intencionando proporcionar a sua operabilidade. A eficácia clínica e a expansão da utilização da quimioterapia adjuvante em pacientes com axila negativa resultaram na extensão da conduta para a utilização no tratamento neoadjuvante em pacientes com as mesmas condições de tumores localmente avançados e operáveis, o que proporciona uma maior taxa de conservação da mama (MAMOUNAS, 2014). As pacientes incluídas no presente trabalho foram submetidas à quimioterapia neoadjuvante em face do tamanho e localização tumoral e respeitando os princípios expostos no benefício do controle local da doença.

O incremento da quimioterapia neoadjuvante para cânceres operáveis tem proporcionado questionamentos no que respeita a terapia local adequada da axila. Inobstante a promoção da biópsia do linfonodo sentinela pós quimioterapia, a importância relativa do estágio pré e pós quimioterapia para predizer o risco de recorrência locorregional permanece controversa (PILEWSKIE M., 2017). De igual forma, a utilização da ultrassonografia para reestadiar a axila pós quimioterapia tem sido incrementada com sensibilidade e especificidade de 71% e 88% respectivamente, podendo ser utilizado como norteamto cirúrgico na propedêutica da paciente (PEPPE A., 2017). Tais propedêuticas tem assumido importante papel para o de-escalonamento cirúrgico no manejo do câncer de mama. “Informações

estratégicas necessitam ser disponibilizadas para convencer que o maior não necessariamente é o melhor” (MORROW M.,2017).

A falha na identificação do linfonodo sentinela pode ser relatada em várias situações inerentes à técnica, ao médico e à paciente. Comprometimento linfonodal por metástases axilares ou obstrução dos canais linfáticos são dois possíveis fatores causadores de falhas na identificação do linfonodo sentinela com a utilização dos métodos de marcação no presente estudo. No trabalho de ACOSOG Z0011 ocorreu elevação de falso negativos axilares em pacientes com mais de 03 linfonodos comprometidos e com metástases axilares com extravasamento capsular (GIULIANO, 2010).

A biopsia do linfonodo sentinela pré-quimioterapia, procedimento adotado às pacientes do estudo, proporcionou adequado estadiamento axilar, melhor delineamento do estado linfonodal axilar com escolha mais apropriada da quimioterapia e orientação para radioterapia após o procedimento cirúrgico definitivo. No entanto, outros estudos apontam desvantagens do método porquanto evidenciam taxas adequadas de identificação do linfonodo sentinela mesmo após a quimioterapia propiciando o início mais precoce do tratamento quimioterápico e preservação axilar com o *downstaging* (SABEL, 2010).

Trabalhos em que as pacientes foram submetidas à biopsia do linfonodo sentinela pós-quimioterapia neoadjuvante mostram que a taxa de identificação do linfonodo sentinela na pesquisa utilizando o marcador autólogo apresenta-se com concordância aceitável. A taxa de identificação encontrada por Breslin foi de 84% (BRESLIN, 2000). Jones comparou a biopsia do linfonodo sentinela antes e depois da quimioterapia, encontrando taxa de identificação de 100% e 80,6% respectivamente (JONES, 2005). Os dados da pesquisa também apresentam consonância com os achados de Cox em estudo de 89 pacientes em que houve taxa de identificação de 92% (COX, 2006) e Papa (2008) que encontrou taxa de identificação de 87% das pacientes submetidas à biopsia do linfonodo sentinela pós-quimioterapia.

A aposição de clipe em linfonodo positivo pré quimioterapia neoadjuvante é preconizada a fim de minimizar as taxas de falso negativo pós QT neoadjuvante. A ressecção de ambos no ato cirúrgico torna a taxa de falso negativo ser de 6,8%. A taxa de falso negativo elevou-se para 13,4% quando não se utilizou a clipagem do linfonodo positivo ou não foi encontrado o linfonodo clipado durante a técnica da

biopsia do linfonodo sentinela, a taxa de falso negativo elevou-se para 13.4% e 14.3% respectivamente (BOUGHEY JC, 2016).

O número de linfonodos sentinelas identificados em uma amostra axilar pode influenciar na acurácia do método, principalmente nas pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante. O número de linfonodos identificados no presente estudo, utilizada hemossiderina, assemelha-se aos trabalhos pesquisados na literatura. Na série do estudo B-32, a média de linfonodos sentinelas removidos foi de 02. A taxa de falso negativo foi de 17,7% quando retirado apenas 01 linfonodo. A mesma taxa caiu para 10% quando retirados 02 linfonodos sentinelas. Portanto a retirada de 02 ou 03 linfonodos sentinelas prediz o status axilar em 98% dos casos (KRAG, 2007). O SENTINA TRIAL relata identificação de 02 linfonodos sentinelas no grupo de pacientes submetidos à biopsia do linfonodo sentinela pré-quimioterapia e axila clinicamente negativa perfazendo um numero total de 1022 pacientes. Contudo, no grupo de pacientes em que a axila apresentou metástases e ocorreu *downstaging* axilar, a taxa de falso negativo foi elevada (24,3%) quando se retirou apenas 01 linfonodo havendo uma diminuição para 18,5% quando um segundo linfonodo foi retirado. O linfonodo sentinela foi identificado em 99.1% dos 1022 pacientes quando biopsiado antes da QT neoadjuvante e identificado em 80,1% quando biopsiado após a QT neoadjuvante. Se a biopsia do linfonodo sentinela antes da QT neoadjuvante resultou positiva, o mesmo procedimento realizado após a QT neoadjuvante tem uma baixa detecção e alta taxa de falso negativo. Lee e colaboradores encontraram resultados semelhantes (LEE S., 2007). Contudo, a taxa de falso negativo no seu estudo foi baixa (5,6%) o que justifica a recomendação para biopsiar o linfonodo sentinela antes ou após a quimioterapia neoadjuvante. Esses dados mostram a importância da retirada de mais de 01 linfonodo sentinela minimizando a taxa de falso negativo do método. No estudo de Loo, o mesmo encontrou taxas de identificação do linfonodo sentinela de 98% para pacientes submetidas à biopsia pré-quimioterapia e 95% para pacientes submetidas à biopsia pós-quimioterapia, taxas essas mais elevadas do que observadas na amostra estudada (LOO, 2015).

Avaliando-se a taxa de identificação do linfonodo sentinela na amostra estudada em que se utilizou o marcador autólogo rico em hemossiderina e comparando com o radiotraçador, obteve-se taxa de concordância adequada com índice Kappa de 0,77. Em um caso houve identificação do linfonodo sentinela pelo radiotraçador, não sendo o mesmo identificado com o uso da hemossiderina. Tal

discrepância pode ser explicada pela possibilidade da existência de componentes moleculares que impediram a migração dos marcadores autólogos dentro dos ductos ou canais linfáticos ou ainda a obstrução dos canais linfáticos coincidindo com a presença de metástase identificada pelo radiotraçador como possível causa do bloqueio da passagem do marcador autólogo. Apesar da falha observada e descrita com o marcador autólogo, a taxa de identificação apresentou-se compatível com a literatura vigente e analisada no trabalho.

Efeitos colaterais e complicações advindas da utilização dos marcadores sintéticos são fatores preocupantes levados a discussões em publicações médicas e motivo de ansiedade quanto à substituição futura de corantes sintéticos para a biopsia do linfonodo sentinela. De modo que temos que a segurança proporcionada pelo marcador sanguíneo autólogo é uma das fundamentações e propósitos do presente trabalho.

Diferentes reações adversas são reportadas com o uso de corantes azuis nas mais diversas escalas de gravidade, entre elas notam-se: urticária, prurido, pápulas azuis, *rash* generalizado, hipotensão arterial transitória (PAS menor do que 70mmHg), arritmias cardíacas (HAQUE, 2010; MANSON, 2012). A oximetria de pulso pode ser alterada com uso do azul isosulfan levando a um quadro clínico de pseudosaturação de pulso (RIZZI, 2000). Em revisão de 48 pacientes com reações adversas com o uso do azul patente, 5 pacientes apresentaram broncoespasmo e parada cardiorrespiratória foram observadas em 02 pacientes, contudo com resposta positiva à manobra de ressuscitação (BARTHELMES, 2010).

Na amostra estudada, não se identificou efeito adverso ou colateral com o uso do marcador autólogo. Trabalho descrito com utilização de marcador autólogo em humanos também não evidenciou efeitos adversos ou anafiláticos quando da administração para a biopsia do linfonodo sentinela (VASQUES, 2015). Diferentemente deste trabalho, a amostra estudada no presente trabalho foi observada por 48 horas para avaliar efeitos adversos, pois a administração do marcador autólogo deu-se 48 horas antes do procedimento cirúrgico.

Coloração azulada na pele após a administração do corante azul pode surgir como inconveniente estético e permanecer, em alguns casos, por até mais de 03 anos (BARTHELMES, 2010; GUMUS, 2013). As equimoses identificadas nas áreas de injeção do marcador autólogo, no presente estudo, regrediram em todas as pacientes.

No que respeita aos efeitos adversos do corante azul, o mesmo não é recomendado em gestantes pelo risco de anafilaxia materno-fetal e da possibilidade de efeitos teratogênicos ao feto. O mapeamento linfático com o Tc99m expõe ao feto radiação que varia de 1.14 Gy a 4.3 mGy, bem abaixo da dose que poderia acarretar dano fetal (VICTORIA, 2017). Em estudo de 25 fetos e que foram seguidos após exposição ao Tc99m durante a gravidez, foi identificado 01 caso de fenda palatina, contudo não relacionada à exposição ao radiofármaco e sim ao uso de metadona e tabaco (GROPPER, 2014). Trabalhos com uso do marcador sanguíneo autólogo podem ser desenvolvidos oportunizando a segurança clínica para o feto e para gestante além de proporcionar taxa de identificação adequada.

A utilização da fluorescência com verde indiocianina, fosfolipídeos e microbolhas assistida com ultrassonografia e nanopartículas férricas supermagnéticas são exemplos de novas e promissoras técnicas introduzidas no arsenal terapêutico para biopsiar o linfonodo sentinela. A técnica com indiocianina mostrou taxa de identificação equivalente à dupla marcação de azul patente e radiotraçador, contudo com número elevado de linfonodos sentinelas (4-5). A utilização de microbolhas assistidas com ultrassonografia evidenciou taxa de identificação de 89%, todavia com taxa de falso negativo elevada, o que proporcionou sensibilidade de 61%. A utilização do óxido férrico supermagnético com o uso de ressonância magnética resultou em taxa de identificação de 77% com número médio de linfonodos de 1-6 linfonodos (AHMED; PURUSHOTHAM; DOUEK, 2014). Quando comparamos essas novas técnicas com o marcador sanguíneo autólogo, a taxa de identificação do método apresenta-se em consonância com os dados da literatura.

Em face das propriedades magnéticas do ferro e a hemossiderina originária do ferro advindas das hemácias hemolisadas, existem perspectivas de estudos no que diz respeito a detector transcutâneo que possua um magnetômetro, fato que facilitaria a detecção do linfonodo sentinela impregnado pela hemossiderina, inclusive ao exame da ressonância magnética.

A biopsia do linfonodo sentinela pré-quimioterapia em pacientes portadoras de câncer de mama localmente avançado e com axila clinicamente negativa é procedimento dos mais factíveis. Contudo existe uma tendência em se realizar a biopsia do linfonodo sentinela pós-quimioterapia devido à equivalência das taxas de identificação do linfonodo sentinela em torno de 98% tanto em pré quanto

em pós-quimioterapia; início precoce da quimioterapia (menos de 20 dias) além de submeter a paciente a apenas 01 procedimento (FERNANDEZ-GONZALEZ, 2017).

A aplicabilidade da hemossiderina em pacientes portadoras de câncer de mama localmente avançado e axila clinicamente negativa é um procedimento reproduzível e objetivo, com taxa de identificação adequada. O potencial benefício de custos e a ausência de efeitos adversos na paciente proporciona método promissor na propedêutica do câncer de mama amparado nos ditames da segurança clínica.

8 CONCLUSÕES

A taxa de identificação do linfonodo sentinela pré-quimioterapia em pacientes com câncer de mama localmente avançado e axila clinicamente negativa marcado pela hemossiderina se mostrou equivalente ao radiotraçador fitato marcado com tecnécio 99m.

REFERÊNCIAS

- AITKEN, E.; OSMAN, M. **Breast Journal**, v. 16, n. 3, p. 271-8, May-jun. 2010. Doi 10.1111/j.1524-4741.
- ALBERTINI, J. J. *et al.* Lymphatic mapping of patients with breast cancer. **JAMA**, v. 276, p. 1818-1822, 1996.
- AHMED, M; PURUSHOTHAM, A. D.; DOUEK, M. Novel techniques for sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a systematic review. **The Lancet Oncology** v. 15, n. 8, p 351-362, 2014.
- ANDERSON, B. Pathologic response to preoperative systemic therapy: the new biological paradigm for predicting outcome and planning therapy. **Ann. Surg. Oncol.**, v. 10, n. 7, p. 713-715, 2003.
- AZEVEDO, R. S. Qual o tamanho da amostra ideal para se realizar um ensaio clínico? **Rev Assoc Med Bras**. 2011;10:124-30
- BARROS, A. C. S. D. Anatomia y fisiologia del sistema linfático: bases para la biopsia del ganglio centinela em câncer de mama. *In*: MUÑOZ BARROS, H. **Ganglio centinela em mastologia**. [S. I.]: Del Castilho Editora Panamericana, 2005. Cap. 2, p. 13-15.
- BARTHEMES, L.; GOYAL, A.; SUDHEER, P. Investigation of anaphylactic reation after patent blue V dye injection. **Breast** 2010; 19:516-520.
- BEAR, H. D.; ANDERSON, S.; BROWN, A. *et al.* The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide:preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-27 .**J Clin Oncol** 2003; 2003:21:1-10
- BOFF, R. A.; WISINTAINER, F. Mastologia moderna:abordagem multidisciplinarity. *In*: (Ed.). **Mastologia moderna: abordagem multidisciplinar: Mesa Redonda,206**
- BEZU, C.; COUNTANT, C.; SALENGRO, A. *et al.* Anaphylatic response to blue dye during sentinel lymph node biopsy. **Surg Oncol** 2006; 13:491-500
- BLAND, K. I.; COPELAND III, E. M. History of the therapy of breast cancer. *In*: _____. **The breast comprehensive management of benign and malignant disorders**. [S. I.]: Saunders, 2004a. v. 1, cap 1, p. 4.
- BLAND, K. I.; COPELAND III, E. M. Anatomy of the breast, axilla, chest wall, and related metastatic sites. *In*: _____. **The breast comprehensive management of benign and malignant disorders**. [S. I.]: Saunders, 2004b. v. 2, cap. 40, p. 843.
- BONADONNA, G.; VERONESI, U.; BRAMBILLA, C. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. **J. Natl. Cancer Inst.**, v. 82, p.1539-1545, 1990.

BOUGHEY, J. C.; BALLMAN, K. V.; LE-PETROSS, H. T. Identification and Resection of Clipped Node Decreases the False-negative Rate of Sentinel Lymph Node Surgery in Patients Presenting With Node-positive Breast Cancer (T0-T4,N1-N2) Who Receive Neoadjuvant Chemotherapy: Results From ACOSOG Z1071 (Alliance) *Ann Surg* Apr, 263(4) 802-7, 2016

BRADY, E. W. Sentinel lymph node mapping following neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. **Breast J.**, v. 8, p. 97-100, 2002.

BRESLIN, T. M. *et al.* Sentinel lymph node biopsy is accurate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. **J. Clin. Oncol.**, v. 18, p. 3480-3486, 2000.

BUZAID, A.; BUZAID, A. T. F.; CARAELLI FILHO, I. Câncer de mama e gravidez. *In*: BARROS, A. C. S. D.; BUZAID, A. C. **Câncer de mama tratamento multidisciplinar**. [S. l.]: Dendrix, 2007. Cap. 29, p. 386-394.

CABANAS, R. M. Approach for the treatment of penile carcinoma. **Cancer**, v. 1077, n. 39, p. 456-466, 1977.

CANÇADO, R.D.; CHIATTONE, C. S. Aspectos atuais do metabolismo do ferro. **Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo** v.46, p. 10-6,2001

CARTER, C. L.; ALLEN, C.; HENSON, D. E. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. **Cancer**, v. 163, n. 1, p. 181-187, Jan. 1989.

CHARFARE, H.; LIMONGELLI, S.; PURUSHOTHAM, D. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. **Br. J. Surg.**, v. 92, p. 14-23, 2005.

CHUNG, M.; CADY, B. Selective management of the axilla in minimally invasive and small invasive ductal carcinoma the breast comprehensive management of benign and malignant disorders. *In*: BLAND, K. I.; COPELAND, E. M. **The breast comprehensive management of benign and malignant disorders**. [S. l.]: Saunders, 2004. v. 2, cap. 50, p. 1031-1035.

CODY, H. S. Clinical aspects of sentinel node biopsy. **Breast Cancer Res.**, v. 3, n. 2, p. 104-108, 2001.

COX, C. E. *et al.* Sentinel node biopsy before neoadjuvant chemotherapy for determining axillary status and treatment prognosis in locally advanced breast cancer. **Ann Surg Oncol**, v. 13, n. 4, p. 483-490, 2006.

COX, C. E. *et al.* Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. **Ann. Surg.**, v. 227, p. 645-653, 1998.

COX, K.; SERVER, A.; JONES, S. *et al.* Validations of a technique using microbubbles and contrast enhanced ultrasound (CEUS) to biopsy sentinel lymph nodes (SLN) in

pre-operative breast cancer patients with a normal grey-scale axillary ultrasound. **Eur J Surg Oncol**, v.39,p.760-65,2013

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS COLLABORATIVE GROUP. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group: Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. **Lancet**.1998; 352:930-42

FERNANDEZ, A. *et al.* Gamma probe sentinel node localization and biopsy in breast cancer patients treated with a neoadjuvant chemotherapy scheme. **Nucl. Med. Commum.**, v. 22, p. 361-366, 2001.

FILIPPAKIS, G. M. G.; ZOGRAFOS, G. Contraindications of sentinel lymph node biopsy: are there any really? **World J. Surg. Oncol.**, v. 5, p. 10, Jan. 2007.

FISHER, B.R. *et al.* Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. **N. Engl. J. Med.**, v. 320, p. 822-828, 1989.

FISHER, B. *et al.* Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. **J. Clin. Oncol.**, v. 16, n. 8, p. 2672-2685, Aug. 1998.

KRONTIRAS, H.; LOS SANTOS, J. F.; BLAND, K. I. Breast conservation therapy in invasive breast cancer. *In*: BLAND, K. I.; COPELAND, E. M. **The breast comprehensive management of benign and malignant disorders**. [S. I.]: Saunders, 2004. v. 2, cap. 42, p. 865-883.

GARCIA –TEJEDOR A.; FALO, C.; QUETGLAS, C. Feasibility, accuracy and prognosis of sentinel lymph node biopsy before neoadjuvant therapy in breast cancer. A prospective study. **Int J Surg**, 2017 Mar; 39:141-147, 2017

GIORDANO, S. H.; HORTOBAGY, G. N. Locally advanced breast cancer role of medical oncology. *In*: BLAND, K. I.; COPELAND, E. M. **The breast comprehensive management of benign and malignant disorders**. [S. I.]: Saunders, 2004. v. 2, cap. 66, p. 1275.

GIULIANO, A. E. Mapping a pathway for axillary staging: a personal perspective on the current status of sentinel lymph node dissection for breast cancer. **Arch. Surg.**, v. 134, p. 195-199, 1999.

GIULIANO, A. E. *et al.* Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node negative breast cancer. **J. Clin. Oncol.**, v. 18, p. 2553-2559, 2000.

GIULIANO, A. E. *et al.* Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. **Ann. Surg.**, v. 220, n. 3, p. 391-401, 1994.

GIULIANO, A. E. *et al.* ACOSOG Z0011: A randomized trial of axillary node dissection in women with clinical T1-2 N0 M0 breast cancer who have a positive sentinel node. **J. Clin. Oncol.**, 28:18s, 2010. (suppl; abstr CRA506)

GROPPER, A. B.; CALVILLO, K. Z.; DOMINICI, L., et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant women with breast cancer. **Ann Surg Oncol**, v.21, n.08,p.2506-2511

GRUBE, B. J.; ROSE, C. M.; GIULIANO, A. E. Local management of invasive breast cancer: axilla, diseases of the breast, 2004. *In*: HARRIS, J. R.; LIPPMAN, M. E.; MORROW, M.; HAAGENSEN, C. D. Lymphatics of the breast. *In*: HAAGENSEN, C. D.; FEIND, K. R.; HER, F. P.; SLANETZ, C. A.; WEINBERG, J. A. (ed.). **The lymphatics in cancer**. Philadelphia: WB Saunders Company, 1972. p. 300-387.

GRUBE, B. J. *et al.* Breast Sentinel Lymph Node Dissection Before Preoperative Chemotherapy. **Arch. Surg.**, v. 143, n. 7, p. 692-700, 2008.

GUMUS, M. *et al.* How long will I be blue? Prolonged skin staining following sentinel lymph node biopsy, using intradermal patent blue dye. **Breast Care**, v. 8, n3, p.199-202, 2013

HAID, A. *et al.* Is sentinel lymph node biopsy reliable and indicated after preoperative chemotherapy in patients with breast carcinoma? **Cancer**, v. 92, p. 1080-1084, 2001.

HALLIDAY, J.; RAMM, G.; POWELL, L. Cellular iron processing and storage: the role of ferritin. **Iron metabolism in health and diseases**. London: **WB Saunders Company Ltda**, p 97-121, 1994

HAQUE, R. A. *et al.* Anaphylaxis to patent blue V: a case series and proposed diagnostic protocol, **Allergy**, v. 65, p. 396-400, 2010.

HE, P. S.; LI, F.; LI, G.H. The combination of blue dye and radioisotope versus radioisotope alone during sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a systematic review. **BMC Cancer**, Feb 16,16:107,2016

HSUEH, E. C. *et al.* Sentinel node biopsy in breast cancer. **J. Am. Coll. Surg.**, v. 189, p. 207-213, 1999.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). **Câncer de mama**. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/wcm/dncc/2015/dados-apresentados.pdf>>. Acessado em: 2 maio 2017.

_____ (INCA). **Síntese de resultados e comentários: câncer de mama**. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/wcm/dncc/2015/dados-apresentados.pdf>>. Acessado em: 2 maio 2016.

JONES, J. L. *et al.* A comparison of sentinel node biopsy before and after neoadjuvant chemotherapy: timing is important. **Am. J. Surg.**, v. 190, p. 517-520, 2005.

KALIMO, K.; JANSÉN, C.T.; KORMANO, M. Sensitivity to Patent Blue dye during skin prick testing and lymphography. A retrospective and prospective study. **Radiology**, v. 141, p. 365-7, 1981.

TANIS, P. J. *et al.* History of sentinel node and validation of the technique. **Breast Cancer Res.**, v. 3, n. 2, p. 109-112, 2001.

KINNE, D. W. Controversies in primary breast cancer management. **Am. J. Surg.**, v. 166, p. 502-508, 1993.

KINOSHITA, T. *et al.* Sentinel lymph node biopsy examination for breast cancer patients with clinically negative axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy. **Am. J. Surg.**, v. 191, p. 225-229, 2006.

KRAG, D. N. *et al.* Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in the breast cancer using a gamma probe. **Surg. Oncol.**, v. 2, p. 335-339, 1993.

KRAG, D. *et al.* The sentinel node in breast cancer - A multicenter validation study. **N. Eng. J. Med.**, p. 941-946, Oct. 1998.

KRAG, D.N. *et al.* Technical outcomes of sentinel-lympho-nodes resection and conventional axillary-lympho-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NASBP-32 randomised phase III trial. **Lancet Oncol** 2007;8:881-888

KRAMMER, J.; DUSTSCHKE, A.; KAISER, C. G. Impact of Tumor Localization and Method of Preoperative Biopsy on Sentinel Lymph Node Mapping After Periareolar Nuclide Injection, **PLoS One**, Feb 11, v. 2, 2016. e0149018 doi: 10.1371.

KIM, EY.; LE, K. H.; YUN, J. S. *et al.* Feasibility of Preoperative Axillary Lymph Node Marking with a Clip in Breast Cancer Patients Before Neoadjuvant Chemotherapy: A Preliminary Study. **World J Surg** Aug 14, 2017

KRONTIRAS, H.; BLAND, K. I. When is sentinel node biopsy for breast cancer contraindicated? **Surg. Oncol.**, v. 12, p. 207-210, 2003.

KRONTIRAS, H.; LOS SANTOS, J. F.; BLAND, K. I. Breast conservation therapy in invasive breast cancer. *In*: BLAND, K. I.; COPELAND, E. M. **The breast comprehensive management of benign and malignant disorders**. [S. l.]: Saunders, 2004. v. 2, cap. 42, p. 886.

KUEHN, T. *et al.* Sentinel-lymph-node biopsy in patients breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicenter cohort study. **Lancet Oncology**, v. 14, p. 609-18, 2013.

KUERER, H. M. *et al.* Pathologic tumor response in breast following neoadjuvant chemotherapy predicts axillary lymph node status. **Cancer F. Sci. Am.**, v. 4, p. 230-236, 1998.

LANDIS, JR.; KOCH, G. G. The measurement of observer agreement for categorical data. **Biometrics** 1977; 33: 159-174

LIN, P. P. *et al.* Impact of axillary lymph node dissection on therapy of breast cancer patients. **J. Clin. Oncol.**, v. 11, p. 1536-1544, 1993.

LEE, S.; KIM. E.Y.; KANG, S.H. *et al.* Sentinel node identification rate, but not

accuracy, is significantly decreased after pre-operative chemotherapy in axillary node-positive breast cancer patients. **Breast Cancer Res Treat.** 102:283-288,2007

LOO, M. H.; MUNCK, L.; SONKE, G. S. Population based study on sentinel node biopsy before or after neoadjuvant chemotherapy in clinically node negative breast patients: Identification rate and influence on axillary treatment. **EUR J CANCER** 51, 915-921,2015

LYMAN, G. H. *et al.* American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer. **J. Clin. Oncol.**, v. 23, n. 30, Oct. 2005.

LYMAN, G. H. *et al.* Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update: **J Clin Oncol**, v 32, n. 13,p.1365-83, May 1 2014

MAMOUNAS, E. P. *et al.* Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from national surgical adjuvant breast cancer and bowel project protocol B-27. **J. Clin. Oncol.**, v. 23, p. 2694-2702, 2005.

MAMOUNAS, E. P. Optmal management of the axila: a look of evidente. **Adv Surg**, 2016;50(29-40)

MANSON, A. L. *et al.* Anaphylaxis to Patent Blue V: a case series. **Asia Pac Allergy**, v. 2, n. 1, p. 86-9, 2012. Doi: 10.45415/apallergy.2012.2.2.1.86

McMASTERS, K. M. *et al.* Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institudtional practice when optimal technique is used. **J. Clin. Oncol.**, v. 18, n. 13, p. 2560-2566, July 2000.

MENARD, J. P. *et al.* Sentinel lymphadenectomy for the staging of clinical axillary node-negative breast cancer before neoadjuvant chemotherapy. **Eur. J. Surg. Oncol.**, v. 35, p. 916-920, 2009.

MERTES, P. M. *et al.* Anaphylaxis to dyes during the perioperative period: reports of 14 clinical cases. **J Allergy Clin Immunol**, v. 122, n. 2, Aug, p. 348-52, 2008.

MORROW M. De-escalating and escalating surgery in the management of early breast cancer. **Brest Aug:34 Suppl 1 :S1-S4**, 2017

MORTON, D. L.; WEN, D. R.; COCHRAN, A. J. Pathophysiology of regional lymph node metastases in early melanoma studies intraoperative mapping of the cutaneous lymphatics. *In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON MELANOMA*, 2nd, Venice, Italy. **Abstract.** enice, Italy: [s.n.], n. 131, 1989.

MURILO, A. P. R. *et al.* Identificación del gânglio centinela com corante vital. *In: HERNÁNDEZ, M. G. A. Gânglio centinela em mastologia.* Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2005. cap. 12, p. 97-107.

NASON, K. S. *et al.* Increased false negative sentinel node biopsy rates after

preoperative chemotherapy for invasive breast carcinoma. **Cancer**, v. 89, p. 2187-2194, 2000.

NCCN. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN). **Clinical practice guidelines in oncology: Breast Cancer**. . Version 1. 2007

O'QUIGLEY, J.; PEPE M.; FISCHER L. Continual reassessment method: a practical design for phase I clinical trials in cancer. **Biometrics**. 1990; 46:33-48.

PAPA, M. Z. *et al.* Timing of Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. **J. Surg. Oncol.**, v. 98, p. 403-406, 2008.

PEPE A., WILSON R.; POPE R.; The use of ultrasound in the clinical re-staging of the axilla after neoadjuvant chemotherapy (NACT). **Breast Oct**,35:104-108 , 2017

PESSOA, E. C.; RODRIGUES, J. R.; MICHELIN, O. *et al.* Avaliação da resposta à quimioterapia primária em amostra de mulheres brasileiras com tumores de mama localmente avançados. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 29, n. 1, p. 18-26, jan. 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br>>. Acesso em: 31 out. 2007.

PIATO, J. R. *et al.* Sentinel lymph node biopsy in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. A pilot study. **Eur. J. Surg. Oncol.**, v. 118-120, 2003.

PILEWSKIE M., MORROW M. Axillary Nodal Management Following Neoadjuvant Chemotherapy: A Review. **JAMA Oncol**. Apr 1,3(4)549-555, 2017

PINHEIRO, L. G. *et al.* Hemosiderin: a new marker for sentinel lymph node identification. **Acta Cir Bras**, v. 24, n. 6, Nov-Dec, p. 432-6, 2009

RIZZI, R. R.; THOMAS, K.; PILNIK, S. Factious desaturation due to isosulfan dye injection. **Anesthesiology** 2009;93:1146-1147

SABEL, M. S. Sentinel Lymph Node Biopsy Before or After Neoadjuvant Chemotherapy: Pros and Cons. **Surg. Oncol. Clin. N. Am.**, v. 19, p. 519-538, 2010

SALHAB, M.; SARAKBI, A. L., W.; MOKBEL, K. Skin and fat necrosis of the breast following methylene blue dye injection for sentinel node biopsy in a patient with breast cancer. **Int. Semin. Surg. Oncol.**, v. 2, n. 28, p. 26, nov. 2005.

SCHERER, K. *et al.* Anaphylaxis to isosulfan blue and cross-reactivity to patent blue V: case report and review of the nomenclature of vital blue dyes. **Ann Allergy Asthma Immunol**, v. 96, n. 3, mar. 2006, p. 497-500.

SCHWARTZ, G. F.; GIULIANO, A. E.; VERONESI, U. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19-22, 2001, Philadelphia, PA, USA. **Breast J.**, v. 8, n. 3, p. 126-138, 2002.

SHEN, J. *et al.* Feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in breast cancer patients with documented axillary

metastases. **Cancer**, v. 109, n. 7, p. 1255-1263, Apr. 2007.

STEARN, V. *et al.* Sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer may reliably represent the axilla except for inflammatory breast cancer. **Ann. Surg. Oncol.**, v. 9, p. 235-242, 2002.

STRAVER, M. E. *et al.* Sentinel node identification rate and nodal involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS trial. **Ann. Surg. Oncol.**, v. 17, p. 1854-61, 2010.

TANIS, P. J. *et al.* History of sentinel node and validation of the technique. **Breast Cancer Res.**, v. 3, n. 2, p. 109-112, 2001.

THORAT M.A Sentinel lymph node assessment receiving neo-adjuvant chemotherapy: to biopsy before or after? **Int. J. Cancer** 138, 267-270 ,2016

TVEDSKOV. T. F. *et al.* Evaluating TIMP-1, Ki67 and Her2 as markers for non-sentinel node metastases in breast cancer patients with micrometastases to the sentinel node. **APMIS.**, v. 119, n. 12, Dec. 2011, p. 844-52.

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

URIBURU, J. V. Anatomía quirúrgica especializada para la operación del cáncer de mama. *In:* _____. **La mama**. [S. l.]: Libreros Lopez, 1983. Tomo 2, cap. 24, p. 489.

VARGHESE, P. Methylene blue dye versus combined dye-radioactive tracer technique for sentinel lymph node localization in early breast cancer. **Eur. J. Surg. Oncol.**, v. 33, n. 2, mar. 2007, p. 147-152.

VASQUES, P. *et al.* Comparison between hemosiderin and Technetium-99 in sentinel lymph node biopsy in human breast cancer, **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 30, n. 11, 2015, p. 785.

VERONESI, U. *et al.* Sentinel node biopsy in breast cancer: early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection. **Eur. J. Cancer**, v. 41, p. 231-237, 2005.

VERONESI, U. *et al.* Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. **Lancet**, v. 349, p. 1864-1867, 1997.

VERONESI, U.; PAGANELLI. G.; VIALE G. *et al.* Sentinel-lymph node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study. **Lancet Oncol** ,7, p.983-990, 2006

VIGÁRIO, A. *et al.* Primary chemotherapy effect in sentinel node detection in breast cancer. **Clin. Nucl. Med.**, v. 28, n. 7, p. 553-537, 2003.

VICTORIA S., HALLMEYER, S., JUAREZ, L. *et al.* Management of Breast Cancer during Pregnancy: Are we compliant with current guidelines? **Am J Perinatol Rep**, v 7, p.39-43, 2017

WILKE, L.G. *et al.* Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: results from a prospective international cooperative group trial. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:491-500

XING, Y. *et al.* Sentinel lymph node biopsy following neoadjuvant chemotherapy: review of the literature and recommendations for use in patient management. **Asian J. Surg.**, v. 27, n. 4, p. 262-267, Oct. 2004.

YENIDUNYA, S.; BAYRAK, R.; HALTAS, H. Predictive value of pathological and immunohistochemical parameters for axillary lymph node metastasis in breast carcinoma. **Diagno. Pathol**, Mar 13, v. 6, n. 18, 2011. Doi: 10.1186/1746-1596.

WRONG, A; SPILLANE, A. Patent Blue V dye anaphylaxis: experience of Australian and New Zealand surgeons. **ANZ J Surg.** Jan-Feb, v. 84, n. 1-2, p. 37-41. doi 10.1111/1445-2197.2012.06277.

APÊNDICE A - MODELO DE FICHA DE COLETA DE DADOS

FICHA DE COLETA DOS DADOS

Nome:

Prontuário:

Endereço:

Idade:

Procedência:

Atividade:

Tumor - 4,0 – 5,0cm ()
 5,1- 6,0 cm ()
 6,1-7,0 cm ()
 + 7,0 cm ()

Infiltração de pele:

S () N ()

Localização:

QSE () QSM () QIE () QIM () JQQSS () JQQInf () JQQEE () RRA ()

Tipo Histológico:

Carcinoma ductal infiltrante () Carcinoma lobular infiltrante ()

Carcinoma medular ()

Grau Histológico:

1 () 2 () 3 ()

Grau Nuclear:

1 () 2 () 3 ()

Invasão angiolinfática:

S () N ()

Invasão perineural:

S () N ()

RE Positivo () RE Negativo () RP Positivo () RP Negativo ()

c-erb-B2 Positivo () Negativo ()

Linfonodo sentinela:

Marcado pela Hemossiderina () Quente () Hemossi/quente ()

Número de linfonodos sentinelas identificados:

00 () 1 () 2 () 3 () +4 ()

Complicação do Linfonodo Sentinela:

linfedema () dor () parestesia () Sd Web axillary ()

Quimioterapia Neoadjuvante:

AC () ACT () Número de ciclos 4 () 6 () 8 ()

Procedimento Cirúrgico Definitivo:

Mastectomia Radical () Quadrantectomia () Linfonodos Não Sentinelas ()

APÊNDICE B – MODELO DE TCLE

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

1 - Convite: Você está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa intitulado: COMPARAÇÃO DA BIOPSIA DO LINFONODO SENTINELA PRÉ QUIMIOTERAPIA EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANÇADO, UTILIZANDO MARCADOR SANGUÍNEO AUTÓLOGO E RESSONÂNCIA MAGNÉTICA, TENDO COMO CONTROLE O RADIOISÓTOPO FITATO, MARCADO COM TECNÉCIO 99M que tem como objetivo comparar a taxa identificação do linfonodo sentinela na mama humana entre o marcador radioativo tecnécio-99 e um marcador autólogo derivado do sangue e ressonância magnética.

2/3 - Descrição e relação dos procedimentos realizados: no pré-operatório, 24 horas antes do procedimento cirúrgico, será colhido 8ml de sangue de veia braço do cotovelo e acondicionado em tubos de coleta com solução anticoagulante (EDTA), 4ml em cada tubo.

Esses tubos serão colocados, simetricamente, em uma centrífuga por cinco minutos a elevadas rotações. A seguir, cada tubo será observado, de forma clara, uma interfase; na qual a parte superior com o plasma será extraído com uma pipeta e desprezada. Ao restante de cada tubo será adicionado, em igual volume em ml, solução fisiológica de NaCl a 0,9%, com objetivo de dobrar o volume final. Depois de homogeneização manual dos tubos, estes serão recolocados na centrífuga por mais cinco minutos a elevadas rotações. Uma nova interface será evidenciada e o resultado desse material (uma solução com o soro), será mais uma vez extraída, com esse passo, o concentrado de sangue será obtido em cada tubo.

O concentrado dos tubos será acrescido de igual volume de água bidestilada, com objetivo de duplicar o volume final nos recipientes. Vigorosa homogeneização será realizada manualmente, causando quebra dos elementos do sangue por diferenças de osmolaridade. Os tubos serão recolocados na centrífuga por mais três minutos para confirmar a quebra do elemento do sangue, após o que será obtida uma solução sem interfaces, ou seja, homogênea, confirmando a quebra do elemento do sangue da solução que será usada como marcador na cirurgia para biopsia do sentinela.

O volume de 4ml do tubo da solução sanguínea processada será injetado na região subareolar da mama, após botão anestésico com xilocaína a 2% sem adrenalina, seguido de uma massagem no local da injeção por 2 minutos mais curativo simples.

Após a injeção do marcador autólogo, você será submetida à ressonância magnética das mamas que identificará o(s) linfonodo(s) em questão a ser(em) estudado(s).

No início do procedimento cirúrgico, após a administração anestésica local e sedação anestésica, será injetado na pele da aréola 0,2ml do marcador radioativo tecnécio 99, seguido de uma massagem de 2 minutos no local da injeção. Após colocação dos campos operatórios e, após 20 minutos da injeção, será realizada incisão axilar orientada pelo local de maior contagem registrada pelo Gama-probe. A pesquisa do gânglio sentinela será guiada pela sonda do Gama-probe e pela

identificação da impregnação do gânglio com o marcador autólogo derivado do sangue.

Os dados serão registrados na ficha de registro, com ênfase no método da identificação do gânglio sentinela se marcou com o Tc99 e/ou se corou com a solução de sangue hemolisado macroscopicamente e com a análise microscópica do exame de congelação.

Todos os procedimentos descritos são rotineiramente realizados quando há indicação da Biopsia do Linfonodo Sentinela, exceto, a retirada de sangue para a preparação do marcador autólogo derivado do sangue, que por se tratar de um corante proveniente do próprio indivíduo, espera-se, ao contrário de outros corantes vitais, ausência ou mínimos efeitos adversos.

4 - Desconfortos e riscos esperados: os procedimentos serão realizados sob anestesia; o derivado sanguíneo com anestesia local e o Tc 99 após a indução anestésica, portanto, com o paciente anestesiado. Os riscos são inerentes ao procedimento cirúrgico convencional a que o paciente irá se submeter.

5 - Benefícios para os participantes: trata-se de estudo experimental para verificar a hipótese de que um novo marcador (corante) derivado do sangue, seja mais uma alternativa como corante na Biopsia do Linfonodo Sentinela da mama humana e possa evitar os efeitos adversos observados na utilização de corantes sintéticos, uma vez que o marcador derivado do sangue é autólogo e, teoricamente, não deveria causar reações alérgicas, portanto, uma opção mais segura e menos onerosa. Entretanto, somente ao final do estudo, poderemos concluir a presença de algum benefício que justifique a utilização deste novo marcador nos procedimentos de biopsia do Linfonodo Sentinela na mama humana. A ressonância magnética poderá identificar o linfonodo marcado com a substância autóloga demonstrando o seu comprometimento linfonodal e levando à possibilidade futura do referido método, por ser não invasivo, evitar para o doente mais um procedimento cirúrgico com seus riscos.

6-Procedimentos alternativos: na biopsia do Linfonodo Sentinela são usados rotineiramente corantes como azul patente, azul isossulfan e azul de metileno. Os dois primeiros são os mais utilizados e apresentam índices de reações alérgicas que variam de 0,6 a 2,7% e o azul de metileno pode, eventualmente, apresentar necrose de pele e gordura no local da injeção. Corantes vitais não devem ser administrados em mulheres grávidas. Podem ser utilizados também marcadores radioativos como o tecnécio 99, os radiocoloides, os quais são seguros nas dosagens preconizadas, todavia, não devem ser administradas em mulheres com menos de 30 semanas de gestação.

7 – Direito de se retirar do estudo: você tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem prejuízo para seu tratamento na instituição.

8 – Direito de confidencialidade: as informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de qualquer paciente.

9 – Direito de ser mantido atualizado: sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

10 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também

não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

11 - Compromisso do pesquisador: utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

12 - Garantia de acesso:

- Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Paulo Henrique Walter de Aguiar, que pode ser encontrado no endereço Rua Papi Júnior, 1511 - Rodolfo Teófilo - CEP: 60430-230, Fortaleza-CE, Fone/Fax: +55 (85) 32836700 ou no Hospital Geral de Fortaleza no endereço: Rua Ávila Goulart, 900 – Papicu - Cep 60155290 Fone/Fax: +55 (85) 3101-3181.

- “Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da MEAC – Rua Cel Nunes de Melo S/N, Rodolfo Teófilo; fone: 3366-8569. Via e-mail: cepmeac@gmail.com.

- Caso você se sinta suficientemente informado a respeito das informações que leu ou que foram lidas para você sobre os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes e que sua participação é voluntária, que não há remuneração para participar do estudo e se você concordar em participar solicitamos que assine no espaço abaixo:

X-----

Assinatura do paciente ou seu representante legal

Data ____/____/____

X-----

Assinatura da testemunha

Data ____/____/____

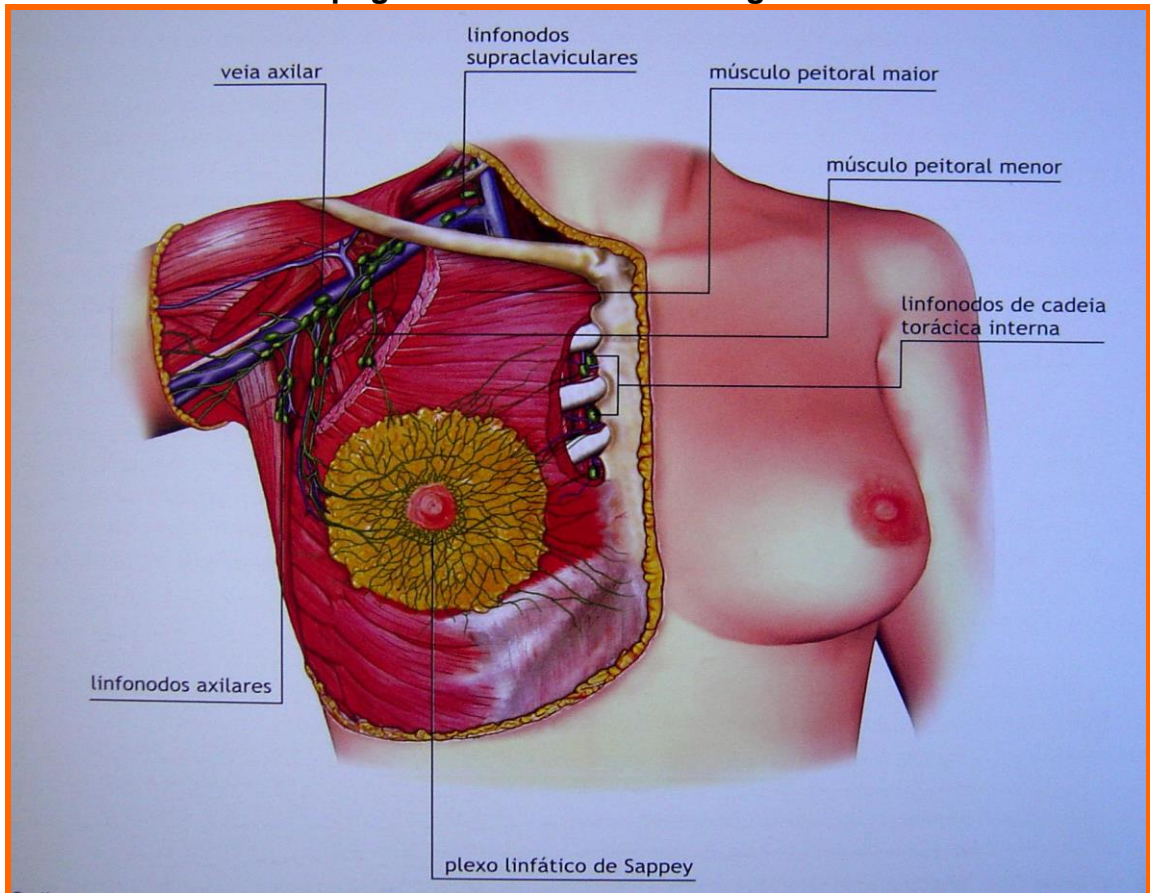
*Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

X-----

Data ____/____/____

ANEXO A – FIGURAS

Anatomia topográfica da mama e drenagem linfática



Fonte: Alfredo Carlos S. D. Barros e Antônio Carlos Buzaid, *Câncer de Mama, Tratamento multidisciplinar*, São Paulo, Dentrix, Edição e Designe 2007, capítulo 5, pág, 68. (Tratamento Cirúrgico Radical, Alfredo Carlos S.D. Barros, Felipe Eduardo Andrade e José Roberto Filassi).

Biópsia de Linfonodo Sentinela



Fonte: Alfredo Carlos S. D. Barros e Antônio Carlos Buzaid, Câncer de Mama, Tratamento multidisciplinar, São Paulo, Dentrix, Edição e Designe 2007, capítulo 7, pág, 108. (Biópsia de Linfonodo Sentinela José Roberto Piato, Filomena M. Carvalho, Paulo Aguirre Costa e Alfredo Carlos S.D. Barros).

Linfonodo sentinela fortemente marcado com hemossiderina (He) e 02 linfonodos de coloração normal



Fonte: Acervo do autor (2017).

Interpretação do índice Kappa

Values of Kappa	Interpretation
<0	No agrément
0-0.19	Poor agrément
0.20-0.39	Fair agrément
0.40-0.59	Moderate agrément
0.60-0.79	Substantial agrément
0.80-1.00	Almost perfect agreement

Fonte: Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33: 159-174 (Análise de concordância para variáveis categóricas; Interpretation = interpretação; No agrément = nula; Poor agrément = pobre; Fair agrément = leve; Moderate agrément = moderado; Substantial agrément = substancial; Almost perfect agrément = quase perfeito)

ANEXO B - CLASSIFICAÇÃO TNM

TUMORES DE MAMA (CID-O C50)

Notas Introdutórias

Cada localização anatômica é descrita sob os seguintes títulos:

- Regras para classificação com os procedimentos para avaliar as categorias T, N e M. Métodos adicionais podem ser usados quando melhorarem a exatidão da avaliação antes do tratamento.
- Sub-localizações anatômicas
- Definição dos linfonodos regionais
- TNM - Classificação Clínica
- pTNM - Classificação Patológica
- G - Graduação Histopatológica
- Classificação R
- Grupamento por estádios
- Resumo esquemático

Regras para Classificação

A classificação é aplicável somente para carcinomas, tanto para mama feminina quanto masculina. Deve haver confirmação histológica da doença. A sub-localização anatômica de origem deve ser registrada, mas não é considerada na classificação. No caso de tumores primários múltiplos sincrônicos em uma mama, o tumor com a maior categoria T deve ser usado para a classificação. Os cânceres de mama, bilaterais e simultâneos, devem ser classificados independentemente para permitir a divisão dos casos por tipo histológico.

Os procedimentos para avaliação das categorias T, N e M são os seguintes:

Categorias T - Exame físico e diagnóstico por imagem, p. ex., mamografia

Categorias N - Exame físico e diagnóstico por imagem

Categorias M - Exame físico e diagnóstico por imagem

Sub-localizações Anatômicas

1. Mamilo (C50.0)
2. Porção central (C50.1)
3. Quadrante superior interno (C50.2)
4. Quadrante inferior interno (C50.3)
5. Quadrante superior externo (C50.4)
6. Quadrante inferior externo (C50.5)
7. Prolongamento axilar (C50.6)

Linfonodos Regionais

Os linfonodos regionais são:

1. *Axilares* (homolaterais): linfonodos interpeitorais (Rotter) e os linfonodos ao longo da veia axilar e suas tributárias, que podem ser divididos nos seguintes níveis:

i) *Nível I* (axilar inferior): linfonodos situados lateralmente à borda lateral do músculo pequeno peitoral.

ii) *Nível II* (axilar médio): linfonodos situados entre as bordas medial e lateral do músculo pequeno peitoral e os linfonodos interpeitorais (Rotter).

iii) *Nível III* (axilar apical): linfonodos apicais e aqueles situados medialmente à margem medial do músculo pequeno peitoral, excluindo aqueles designados como subclaviculares ou infraclaviculares.

Nota: Os linfonodos intramamários são classificados como linfonodos axilares nível I.

2. *Infraclaviculares* (subclaviculares) (homolaterais)

3. *Mamários internos* (homolaterais): linfonodos localizados nos espaços intercostais, ao longo da borda do esterno, na fáscia endotorácica.

4. *Supraclaviculares* (homolaterais)

Qualquer outra metástase em linfonodo é classificada como metástase à distância (M1), incluindo os linfonodos cervicais ou mamários internos contralaterais.

TNM - Classificação Clínica

TX O tumor primário não pode ser avaliado

T0 Não há evidência de tumor primário

Tis Carcinoma *in situ*:

Tis (CDIS) Carcinoma ductal *in situ*

Tis (CLIS) Carcinoma lobular *in situ*

Tis (Paget) Doença de Paget do mamilo sem tumor na mama

Nota: A doença de Paget associada com tumor é classificada de acordo com o tamanho do tumor.

T1 Tumor com 2 cm ou menos em sua maior dimensão. T1mic Microinvasão de 0,1 cm ou menos em sua maior dimensão

Notas: Microinvasão é a extensão de células neoplásicas além da membrana basal, alcançando os tecidos adjacentes, sem focos tumorais maiores do que 0,1 cm em sua maior dimensão. Quando há focos múltiplos de microinvasão, somente o tamanho do maior foco é utilizado para classificar a microinvasão. (Não usar a soma dos focos individuais) A presença de múltiplos focos de microinvasão deve ser anotada como se faz com os carcinomas invasores extensos múltiplos.

T1a Com mais de 0,1 cm, até 0,5 cm em sua maior dimensão

T1b Com mais de 0,5 cm, até 1 cm em sua maior dimensão

T1c Com mais de 1 cm, porém não mais de 2 cm em sua maior dimensão

T2 Tumor com mais de 2 cm, porém não mais de 5 cm em sua maior dimensão

T3 Tumor com mais de 5 cm em sua maior dimensão

T4 Tumor de qualquer tamanho com extensão direta à parede torácica ou à pele, somente como descritos em T4a a T4d

Nota: A parede torácica inclui costelas, músculos intercostais, músculo serrátil anterior, mas não inclui o músculo peitoral

T4a Extensão à parede torácica

T4b Edema (inclusive "pele de laranja" 'peau d'orange'), ou ulceração da pele da mama, ou nódulos cutâneos satélites confinados à mesma mama

T4c Ambos (T4a e T4b), acima

T4d Carcinoma inflamatório

Nota: O carcinoma inflamatório da mama é caracterizado por um endurecido difuso e intenso da pele da mama com bordas erisipelóides, geralmente sem massa tumoral subjacente. Se a biópsia de pele for negativa e não existir tumor primário localizado mensurável, o carcinoma inflamatório clínico (T4d) é classificado patologicamente como pTX. A retração da pele, do

mamilo ou outras alterações cutâneas, exceto aquelas incluídas em T4b e T4d, podem ocorrer em T1, T2 ou T3, sem alterar a classificação.

N - Linfonodos Regionais

- NX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados (p. ex., por terem sido previamente removidos)
- N0 Ausência de metástase em linfonodos regionais
- N1 Metástase em linfonodo(s) axilar(es), homolateral (ais), móvel(eis)
- N2 Metástase em linfonodo(s) axilar(es) homolateral(is) fixo(s) ou metástase clinicamente aparente* em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) homolateral(is), na ausência de evidência clínica de metástase em linfonodo(s) axilar(es)
 - N2a Metástase em linfonodo(s) axilar(es) fixos uns aos outros ou a outras estruturas
 - N2b Metástase clinicamente aparente* em linfonodo(s) mamário(s) interno(s), na ausência de evidência clínica de metástase em linfonodo(s) axilar(es)
- N3 Metástase em linfonodo(s) infraclavicular(es) homolateral(ais) com ou sem envolvimento de linfonodo(s) axilar(es); ou clinicamente aparente* em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) homolateral(is), na presença de evidência clínica de metástase em linfonodo(s) axilar(es); ou metástase em linfonodo(s) supraclavicular(es) homolateral(is) com ou sem envolvimento de linfonodo(s) axilar(es) ou mamário(s) interno(s)
 - N3a Metástase em linfonodo(s) infraclavicular(es)
 - N3b Metástase em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) e axilares
 - N3c Metástase em linfonodo(s) supraclavicular(es)

Nota: *cl clinicamente aparente = detectado por exame clínico ou por estudos de imagem (excluindo linfocintigrafia)

M - Metástase à Distância

- MX A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
- M0 Ausência de metástase à distância
- M1 Metástase à distância

A categoria M1 pode ser adicionalmente especificada de acordo com as seguintes notações:

Pulmonar	PUL (C34)
Medula óssea	MO [MAR](C42.1)
Óssea	OSS (C40, 41)
Pleural	PLE (C38.4)
Hepática	HEP (C22)
Peritoneal	PER (C48.1,2)
Cerebral	CER [BRA] (C71)
Supra-renal (Adrenal)	ADR (C74)
Linfonodal	LIN [LYM](C77)
Pele	CUT [SKI](C44)
Outras	OUT [OTH]

pTNM - Classificação Patológica

pT - Tumor Primário

A classificação histopatológica requer o exame do carcinoma primário sem tumor macroscópico nas margens de ressecção. Um caso pode ser classificado como pT se houver somente tumor microscópico em uma margem.

As categorias pT correspondem às categorias T.

Nota: Ao se classificar a categoria pT, o tamanho do tumor é a medida do componente invasivo. Se há um grande componente in situ (p. ex., 4 cm) e um pequeno componente invasor (p. ex., 0,5 cm), o tumor é codificado como pT1a.

pN - Linfonodos Regionais

A classificação histopatológica requer a ressecção e o exame, pelo menos, dos linfonodos axilares inferiores (nível I) (página 138). Tal ressecção incluirá, geralmente, 6 ou mais linfonodos. Se os linfonodos são negativos, mesmo que o número usualmente examinado seja não encontrado, classifica-se como pN0.

O exame de um ou mais linfonodos sentinelas pode ser usado para a classificação patológica. Se a classificação é baseada somente em biopsia do linfonodo sentinela sem dissecação subsequente dos linfonodos axilares, deve ser designado como (sn) para linfonodo sentinela, p. ex., pN1(sn). (Veja página 11 da Introdução).

pNX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados (não removidos para estudo ou previamente removidos)

pN0 Ausência de metástase em linfonodos regionais*

Nota: *Casos somente com células tumorais isoladas (CTI [ITC]) nos linfonodos regionais são classificados como pN0. As CTI [ITC] são células tumorais únicas ou em pequenos agrupamentos celulares, não maiores que 0,2 mm em sua maior dimensão, que são geralmente detectadas por imunohistoquímica ou métodos moleculares, mas que poderiam ter sido verificados pela coloração de rotina (H&E). As CTI [ITC], tipicamente, não mostram evidência de atividade metastática, p. ex., proliferação ou reação estromal. (Veja página 11 da Introdução).

pN1mi Micrometástase (maior que 0,2 mm, porém não maior que 2 mm em sua maior dimensão)

pN1 Metástase em 1-3 linfonodo(s) axilar(es) homolateral(is), e/ou linfonodo(s) mamário(s) interno(s) homolateral(is) com metástase microscópica detectada por dissecação de linfonodo sentinela, porém não clinicamente aparente*

pN1a Metástase em 1-3 linfonodo(s) axilar(es) incluindo pelo menos um maior que 2 mm em sua maior dimensão

pN1b Metástase microscópica em linfonodos mamários internos detectada por dissecação de linfonodo sentinela, porém não clinicamente aparente*

pN1c Metástase em 1-3 linfonodos axilares e metástase microscópica em linfonodos mamários internos detectada por dissecação de linfonodo sentinela, porém não clinicamente aparente*

pN2 Metástase em 4-9 linfonodos axilares homolaterais, ou em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) homolateral(is), clinicamente aparente*, na ausência de metástase em linfonodos axilares

Notas: *não clinicamente aparente = não detectado por exame clínico ou por estudos de imagem (excluindo linfocintigrafia). □ clinicamente aparente = detectado por exame clínico ou por estudos de imagem (excluindo linfocintigrafia) ou macroscopicamente visível patologicamente.

pN2a Metástase em 4-9 linfonodos axilares incluindo, pelo menos, um maior que 2 mm

pN2b Metástase em linfonodo(s) mamário(s) interno(s), clinicamente aparente, na ausência de metástase em linfonodos axilares

pN3 Metástase em 10 ou mais linfonodos axilares homolaterais; ou em linfonodos infraclaviculares homolaterais; ou metástase clinicamente aparente em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) homolateral(is), na presença de um ou mais linfonodos axilares positivos; ou em mais de 3 linfonodos axilares clinicamente negativos, metástase microscópica em linfonodos mamários internos; ou em linfonodos supraclaviculares homolaterais

pN3a Metástase em 10 ou mais linfonodos axilares (pelo menos um maior que 2 mm) ou metástase em linfonodos infraclaviculares

pN3b Metástase clinicamente aparente em linfonodo(s) mamário(s) interno(s), na presença de linfonodos axilares positivos; ou metástase em mais de 3 linfonodos axilares e em linfonodos mamários internos com metástase microscópica detectada por dissecação de linfonodo sentinela, porém não clinicamente aparente

pN3c Metástase em linfonodos supraclaviculares

pM - Metástase à distância

As categorias pM correspondem às categorias M.

G - Graduação Histopatológica

Para a graduação histopatológica dos carcinomas invasivos, consulte a publicação:

Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19:403-410.

Classificação R

A ausência ou presença de tumor residual após o tratamento pode ser descrita pelo símbolo R. As definições da classificação R são:

- RX A presença de tumor residual não pode ser avaliada
- R0 Ausência de tumor residual
- R1 Tumor residual microscópico
- R2 Tumor residual macroscópico

Grupamento por Estádios

Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1*	N0	M0
Estádio IIA	T0	N1	M0
	T1*	N1	M0
	T2	N0	M0
Estádio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estádio IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Estádio IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Estádio IIIC	Qualquer T	N3	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Nota: * T1 inclui o T1mic.

Resumo Esquemático

Mama			
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>		
T1	≤ 2 cm		
T1mic	≤ 0,1 cm		
T1a	> 0,1 cm até 0,5 cm		
T1b	> 0,5 cm até 1 cm		
T1c	> 1 cm até 2 cm		
T2	> 2 cm até 5 cm		
T3	> 5 cm		
T4	Parede torácica/pele		
T4a	Parede torácica		
T4b	Edema/ulceração cutânea, nódulos cutâneos satélites		
T4c	Ambos T4a e T4b		
T4d	Carcinoma inflamatório		
N1	Linfonodos axilares móveis	pN1mi pN1a pN1b pN1c	Micrometástase, > 0,2 mm ≤ 2mm 1-3 linfonodos axilares Linfonodos mamários Internos com metástase Microscópica por biopsia de linfonodo sentinela, mas não clinicamente aparente 1-3 linfonodos axilares e mamários internos com metástase microscópica por biopsia de linfonodo sentinela, mas não clinicamente aparente

Mama (continuação)			
N2a	Linfonodos axilares fixos	pN2a	4-9 linfonodos axilares
N2b	Linfonodos mamários internos, clinicamente aparentes	pN2b	Linfonodos mamários internos, clinicamente aparentes, sem linfonodos axilares
N3a	Linfonodos infra-claviculares	pN3a	≥ 10 linfonodos axilares ou infra-claviculares
N3b	Linfonodos mamários internos e axilares	pN3b	Linfonodos mamários internos, clinicamente aparentes, com linfonodo(s) axilar(es) ou > 3 linfonodos axilares e mamários internos com metástase microscópica por biopsia de linfonodos sentinela, mas não clinicamente aparente
N3c	Linfonodos supra-claviculares	pN3c	Linfonodos supra-claviculares

Disponível em: <www.inca.gov.br/tratamento/tnm/tnm2.pdf>.

ANEXO C – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

UFC - MATERNIDADE ESCOLA
ASSIS CHATEAUBRIAND DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: COMPARAÇÃO DA BIOPSIA DO LINFONODO SENTINELA PRÉ QUIMIOTERAPIA EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANÇADO UTILIZANDO MARCADOR SANGUÍNEO AUTÓLOGO E RESSONÂNCIA MAGNÉTICA TENDO COMO CONTROLE O RADIOISÓTOPO FITATO MARCADO COM TECNÉCIO 99M

Pesquisador: PAULO HENRIQUE WALTER AGUIAR

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 65955517.6.0000.5050

Instituição Proponente: Maternidade Escola Assis Chateaubriand / MEAC/ UFC

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.032.200

Apresentação do Projeto:

COMPARAÇÃO DA BIOPSIA DO LINFONODO SENTINELA PRÉ QUIMIOTERAPIA EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANÇADO UTILIZANDO MARCADOR SANGUÍNEO AUTÓLOGO E RESSONÂNCIA MAGNÉTICA. Hipótese: utilizando marcador autólogo e ressonância magnética, identificou linfonodos sentinelas com êxito em pacientes com câncer de mama precoce, vez que o referido marcador apresentou propriedades paramagnéticas, principalmente quando foi submetido à imantação. Imagem de subtração de segmento linfonodal é identificada, utilizando marcador autólogo correspondendo ao local de implante tumoral no referido linfonodo.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Estudar a taxa de identificação do linfonodo sentinela na mama humana utilizando marcador autólogo derivado do sangue, ressonância magnética e radiocolóide (fitato marcado com tecnécio 99m)

Objetivo Secundário:

Identificar o linfonodo sentinela utilizando o radiofármaco (tecnécio 99m) em área subareolar pré quimioterapia. Identificar o linfonodo sentinela utilizando marcador autólogo derivado do sangue

Endereço: Rua Cel Nunes de Melo, s/n
Bairro: Rodolfo Teófilo **CEP:** 60.430-270
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8569 **Fax:** (85)3366-8528 **E-mail:** cepmeac@gmail.com

UFC - MATERNIDADE ESCOLA
ASSIS CHATEAUBRIAND DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



Continuação do Parecer: 2.032.200

em área subareolar pré quimioterapia. Identificar linfonodo(s) sentinelas (s) pela ressonância magnética. Comparar os resultados das duas técnicas no que diz respeito a viabilidade do método em pacientes com tumores localmente avançados, com axila clinicamente negativa e comparar com os achados da ressonância magnética.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos inerentes ao próprio procedimento de pesquisa do linfonodo sentinela. Benefício de substituir material radioativo por sangue autólogo no referido procedimento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sem comentários adicionais além do que foi referido no primeiro parecer

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram apresentados

Recomendações:

Aceitar

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências

Considerações Finais a critério do CEP:

Parecer Ad Referendum, de acordo com o relator, por cumprimento de pendências.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_881227.pdf	17/04/2017 09:12:12		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Dr_Paulo.doc	17/04/2017 08:51:52	PAULO HENRIQUE WALTER AGUIAR	Aceito
Outros	termo.jpg	20/03/2017 19:11:55	PAULO HENRIQUE WALTER AGUIAR	Aceito
Outros	fiel.jpg	20/03/2017 19:11:33	PAULO HENRIQUE WALTER AGUIAR	Aceito
Declaração de Pesquisadores	autores.jpg	20/03/2017 19:11:08	PAULO HENRIQUE WALTER AGUIAR	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anuencia.jpg	20/03/2017 19:10:52	PAULO HENRIQUE WALTER AGUIAR	Aceito

Endereço: Rua Cel Nunes de Melo, s/n
Bairro: Rodolfo Teófilo **CEP:** 60.430-270
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8569 **Fax:** (85)3366-8528 **E-mail:** cepmeac@gmail.com

UFC - MATERNIDADE ESCOLA
ASSIS CHATEAUBRIAND DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



Continuação do Parecer: 2.032.200

Declaração de Instituição e Infraestrutura	ciencia.jpg	20/03/2017 19:10:36	PAULO HENRIQUE WALTER AGUIAR	Aceito
Folha de Rosto	folha.doc	20/03/2017 19:10:08	PAULO HENRIQUE WALTER AGUIAR	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	13/03/2017 20:15:21	PAULO HENRIQUE WALTER AGUIAR	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Paulo_Aguiar.doc	13/03/2017 20:11:09	PAULO HENRIQUE WALTER AGUIAR	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 25 de Abril de 2017

Assinado por:
Maria Sidneuma Melo Ventura
(Coordenador)

Endereço: Rua Cel Nunes de Melo, s/n
Bairro: Rodolfo Teófilo **CEP:** 60.430-270
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8569 **Fax:** (85)3366-8528 **E-mail:** cepmeac@gmail.com