



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICO-
CIRURGICAS

ALESSANDRINO TERCEIRO DE OLIVEIRA

PESQUISA DO LINFONODO SENTINELA GÁSTRICO ATRAVÉS DA ENDOSCOPIA
DIGESTIVA ALTA EM MODELOS EXPERIMENTAIS

Fortaleza

2013

ALESSANDRINO TERCEIRO DE OLIVEIRA

**PESQUISA DO LINFONODO SENTINELA GÁSTRICO ATRAVÉS DA ENDOSCOPIA
DIGESTIVA ALTA EM MODELOS EXPERIMENTAIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Cirurgia sob a orientação do Prof. Dr. Luiz Gonzaga Porto Pinheiro.

Fortaleza

2013

ALESSANDRINO TERCEIRO DE OLIVEIRA

**PESQUISA DO LINFONODO SENTINELA GÁSTRICO ATRAVÉS DA ENDOSCOPIA
DIGESTIVA ALTA EM MODELOS EXPERIMENTAIS**

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Ciências Médico-Cirúrgicas da Universidade Federal
do Ceará como requisito parcial para obtenção do Título
de Mestre em Cirurgia sob a orientação do Prof. Dr. Luiz
Gonzaga Porto Pinheiro.**

Aprovada em: 10 / 01 / 2014

Prof. Dr. Luiz Gonzaga Porto Pinheiro
Orientador

Prof. Dr. José Huygens Parente Garcia
Membro da Banca

Prof. Dra. Ivelise Regina Canito Brasil
Membro da Banca

RESUMO

A pesquisa do linfonodo sentinela já se apresenta bem estabelecida em tumores como o de mama e no melanoma. No câncer gástrico, porém, existem poucos estudos que comprovem sua eficácia. Este estudo avaliou a pesquisa do linfonodo sentinela gástrico através da endoscopia digestiva alta em modelos animais. O presente trabalho foi realizado no Laboratório de Cirurgia experimental Prof. Saul Goldenberg Cirurgia Radioguiada / Linfonodo Sentinela vinculado ao Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará. Foram selecionados 15 cães mestiços da espécie *Canis familiaris*, fêmeas, com peso aproximado de 11kg e com idade variando de 12 a 24 meses (estabelecida por critérios clínicos: dentição, mamas, penugem, genitália, paridade) fornecidos pelo Centro de Controle de Zoonoses do Município de Fortaleza (CCZ). Primeiramente os cães foram submetidos a anestesia geral por uma anestesista veterinária. Em seguida foi realizado a endoscopia digestiva alta nos animais. Dispondo de um cateter injetor endoscópico procedeu-se a infusão do azul patente e do tecnécio na camada submucosa do antro gástrico dos cães. Posteriormente foi realizado o procedimento cirúrgico através da laparotomia do animal e pesquisa do linfonodo sentinela. A marcação com o azul patente foi avaliado visualmente através da coloração azulada do linfonodo. A marcação com o tecnécio foi avaliado através da captação de radiatividade do linfonodo pelo aparelho Gamma-Probe. Tivemos 02 grupos de linfonodos detectados: os linfonodos sentinelas da pequena curvatura do antro gástrico e os linfonodos sentinelas infra-pilóricos. Não foi observado diferença estatística entre o tecnécio e o azul patente nas detecção dos linfonodos sentinelas da pequena curvatura e nos infra-pilóricos. Na análise dos linfonodos sentinelas dos 2 grupos “in vivo” (detecção do linfonodo no animal) e “ex vivo” (após a exérese do linfonodo do animal) feita separadamente com os dois marcadores (azul patente e tecnécio) foi encontrado significância estatística ($p \leq 0,05$) e um coeficiente de Kappa satisfatório inferindo uma excelente concordância. Concluímos que o método de detecção do linfonodo sentinela gástrico no cão por endoscopia digestiva alta através do azul patente e do tecnécio é altamente factível e possui um alto grau de acurácia.

Palavras-chave: Linfonodo Sentinela. Câncer Gástrico. Endoscopia Digestiva Alta.

ABSTRACT

The sentinel lymph node has become quite well established in tumors such as breast and melanoma. In gastric cancer, however, there are few studies proving its effectiveness. This study evaluated the research of sentinel lymph nodes by gastric endoscopy in animal models. This work was performed at the Laboratory of Experimental Surgery Pr. Saul Goldenberg radioguided surgery / sentinel lymph node linked to the Department of Surgery, Faculty of Medicine, Federal University of Ceará. Provided by the Center for Zoonosis Control of 15 mongrel dogs of the species *Canis familiaris*, females, weighing approximately 11kg and aged 12 to 24 months (teeth, breasts, down, genitalia, parity established by clinical criteria) were selected Fortaleza (CCZ). First the dogs underwent general anesthesia by a veterinary anesthesiologist. Then the endoscopy was performed in animals. Featuring a gun endoscopic catheter proceeded infusion of blue dye and technetium in the submucosal layer of the gastric antrum of dogs. Subsequently, the surgical procedure was performed by laparotomy animal and sentinel lymph node. Labeling with patent blue was evaluated visually by bluish discoloration of the lymph node. The labeling with technetium was assessed by uptake of radioactivity in the lymph node by Gamma -Probe apparatus. We had 02 groups of lymph nodes detected: the sentinel lymph nodes of the lesser curvature of the gastric antrum and pyloric SN infrastructure. No statistical difference between the technetium and patent blue in the detection of sentinel lymph nodes of the lesser curvature and pyloric infrastructure was observed. In the analysis of sentinel lymph nodes of 2 groups "in vivo" (detection of lymph nodes in animals) and "ex vivo" (after excision of the lymph node of animal) taken separately with the two markers (blue dye and technetium) was found statistically significant ($p \leq 0.05$) and a coefficient of satisfactory Kappa inferring an excellent agreement. We conclude that the method of detection of the sentinel lymph node in dog stomach by endoscopy through the blue dye and technetium is highly feasible and has a high degree of accuracy.

Keywords: Sentinel Lymph Node. Gastric Cancer. Upper Digestive Endoscopy.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus, que me deu a vida, inteligência, sabedoria e determinação em busca de meus objetivos e à Nossa Senhora que não se cansa de interceder por nós.

Aos eternos e amados pais, Sr. Ivan de Oliveira e Sra. Alexandrina Terceiro de Oliveira, que com muito amor, dedicação, carinho e paciência, me ensinaram a não temer desafios e a superar obstáculos com humildade.

À minha amada noiva e futura esposa, Ana Caroline Martins Saraiva, pela compreensão, carinho, companheirismo e ajuda em todos esses anos.

Ao Prof. Dr. Saul Goldenberg, idealizador e fundador da SOBRADPEC (Sociedade Brasileira Para O Desenvolvimento da Pesquisa em Cirurgia) e da Revista Acta Cirúrgica Brasileira. Professor Titular e Coordenador do Curso de Pós-Graduação da Disciplina de Técnica Operatória e Cirurgia Experimental da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo.

Ao Prof. Wagner Colaiacovo, renomado endoscopista brasileiro e preceptor da Residência em Endoscopia Oncológica no Hospital do Câncer de Barretos, responsável por minha formação profissional e, continuamente, modelo e lição de empenho científico na profissão.

Ao Prof. Dr. Kenji Myazaki, chefe do Serviço de Endoscopia do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, que além de me ensinar profundamente a especialidade, orientou-me, com humildade e paciência, a trilhar os caminhos corretos da profissão.

Ao Prof. Dr. Eduardo Guimarães Horneaux de Moura, chefe do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela cordialidade, amizade e o aprendizado inestimável.

Ao Prof. Dr. Paulo Roberto Leitão de Vasconcelos, Coordenador do Programa de Pós-Graduação *stricto sensu* do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, pelo incentivo e dedicação nas atividades deste programa.

Ao Prof. Dr. José Huygens Parente Garcia, professor titular do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, pela importante e ilustre participação na banca examinadora.

À Professora Dra. Ivelise Regina Canito Brasil, professora adjunta da Universidade Estadual do Ceará, por sua notável e talentosa participação na banca examinadora.

Ao Prof. Dr. Gustavo Rêgo Coelho, professor adjunto do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, pela essencial participação no exame de qualificação.

Ao Prof. Dr. Sérgio Botelho Guimarães, professor associado do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, pela admirável e minuciosa participação no exame de qualificação.

Ao Prof. Fernando Antônio Siqueira Pinheiro, professor adjunto do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, pela importante participação no exame de qualificação.

Ao Dr. Paulo Henrique Diógenes Vasques, cirurgião geral, doutorando e pesquisador do GEEON, pelo compromisso, diligência e presteza na parceria dos experimentos realizados em laboratório.

Aos colegas e funcionários do Serviço de Endoscopia Digestiva do Hospital Universitário Walter Cantídio-UFC pela ajuda e presteza nesse trabalho árduo.

À minha colega do curso de pós-graduação Mara Cinthia Coelho Cavalcante pelo estímulo, a colaboração e a amizade nos momentos difíceis e delicados do curso.

Aos acadêmicos de medicina Raíza Pontes Rodrigues, Lara Guerra Lucena Matias Alencar e Pedro Andrade Alencar Luna pela participação ativa nos experimentos realizados no laboratório Prof. Saul Goldenberg.

A todos os outros colegas do mestrado que juntos soubemos superar as dificuldades com muito companheirismo, dedicação e amizade nesta caminhada de crescimento acadêmico, profissional e pessoal.

Às senhoras Maria Luciene Vieira de Oliveira e Magda Maria Gomes Fontenele, secretárias do Programa de Pós-Graduação *stricto sensu* do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, sempre muito atenciosas e prestativas em todos os momentos do curso de pós-graduação.

A todos os inofensivos animais, que através de seus sacrifícios, presentearam-nos para o progresso da ciência neste estudo.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao Prof. Dr. Luiz Gonzaga Porto Pinheiro, professor titular do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, idealizador e fundador do Grupo de Educação e Estudos em Oncologia (GEEON) – extensão do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará- que soube com competência, objetividade e clareza conduzir todo um processo de orientação

Ao Dr. Florentino Cardoso de Araújo Filho, Superintendente dos Hospitais Universitários da Universidade Federal do Ceará e presidente da Associação Médica Brasileira (AMB). Homem íntegro, idealizador e dono de uma visão de gestão hospitalar inovadora que, com trabalho e inteligência, dinamizou e modernizou nosso Hospital Universitário Walter Cantídio.

Dr. Florentino, meu amigo, agradeço sempre a orientação e o estímulo que me engradeceram e me ensinaram tanto.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
1.1 O Câncer Gástrico	13
1.2 O linfonodo Sentinela.....	18
1.3 Câncer Precoce de Estômago e a Musectomia Endoscópica.....	21
1.4 Justificativa.....	27
1.5 Objetivo Principal.....	29
1.6 Objetivos Secundários	29
2 MÉTODOS.....	30
2.1 Critérios de Inclusão e Exclusão.....	31
2.1.1 Os critérios de inclusão	31
2.1.2 Os critérios de exclusão.....	31
2.2 Ética.....	32
2.3 Procedimento Anestésilógico	32
2.4 Procedimento Endoscópico.....	33
2.5 Procedimento Cirúrgico.....	38
3 RESULTADOS	43
4 DISCUSSÃO.....	50
5 CONCLUSÃO.....	61
6 REFERÊNCIAS	62
7 APÊNDICE	68
8 ANEXOS.....	84

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CE: Câncer de Estômago

INCA: Instituto Nacional do Câncer

CPE: Câncer Precoce de Estômago

ASC: Society American Cancer

LS: Linfonodo Sentinela

MS: Musectomia Endoscópica

^{99m}Tc: Tecnécio

AP: Corante Azul Patente

GEEON: Grupo de Educação e Estudos Oncológicos

FMUFC: Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará

CCZ: Centro de Controle de Zoonoses

SRD: Sem Raça Definida

CEPA: Comissão de Ética em Pesquisa Animal

COBEA: Colégio Brasileiro de Experimentação

IP: Infrapilórico

ICV: Indocianina verde

PC: Pequena curvatura

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1.	Modelo esquemático do esvaziamento a D2 no câncer gástrico.....	17
FIGURA 2.	Modelo esquemático do linfonodo sentinela	18
FIGURA 3.	Representação macroscópica do câncer gástrico avançado	22
FIGURA 4.	Classificação macroscópica do câncer precoce de estômago segundo a Sociedade Japonesa para a Pesquisa do câncer gástrico	23
FIGURA 5.	Técnica Endoscópica de Musectomia Tipo stripy-biopsy	24
FIGURA 6.	Técnica de Endoscópica de Musectomia	26
FIGURA 7.	Laboratório de Cirurgia Experimental Prof. Saul Goldenberg	30
FIGURA 8.	Vaporizador Universal do Laboratório de Cirurgia Prof. Saul Goldenberg	33
FIGURA 9.	Fibroendoscópio Pentax EG-2940 do Laboratório de Cirurgia Prof. Saul Goldenberg.....	34
FIGURA 10.	Cateter Esclero-injetor com agulha na ponta de 25G de diâmetro e 6mm de comprimento	34
FIGURA 11.	Endoscopia Digestiva Alta no animal sob sedação geral	35
FIGURA 12.	Região da pequena curvatura com infusão de solução salina.....	37
FIGURA 13.	Região da pequena curvatura com infusão do corante azul patente	37
FIGURA 14.	Aparelho Gamma Probe do Laboratório de Cirurgia Experimental Prof. Saul Goldenberg.....	38
FIGURA 15.	Abertura da Parede Abdominal por Planos.....	39
FIGURA 16.	Região Abdominal utilizando um afastador abdominal Finicheto pequeno.	39
FIGURA 17.	Estômago com a visualização dos canais linfáticos corados	40
FIGURA 18.	Linfonodo Sentinela corado pelo Azul Patente.....	40
FIGURA 19.	Linfonodo Sentinela “in-vivo” com medição da radiotividade e presença ou ausência de tingimento.....	41
FIGURA 20.	Linfonodo Sentinela “ex-vivo” com medição da radiotividade e presença ou ausência de tingimento.....	42
FIGURA 21.	Cadeias linfáticas observadas no estudo.....	43
GRÁFICO 1.	Documentação gráfica dos linfonodos sentinelas	44
GRÁFICO 2.	Captação média de TC em PC por tempo	48
GRÁFICO 3.	Captação média de TC em IP por tempo	49

LISTA DE TABELAS

1. Análise Estatística do LS PC do estômago do animal quando utilizado o Tecnécio e AP (teste de MacNemar).
2. Análise Estatística do LS IP do estômago do animal quando utilizado o Tecnécio e AP (teste de MacNemar).
3. Análise Estatística do LS IP do estômago do animal quando utilizado o ^{99m}Tc /relação “in vivo” e “ex vivo” (teste de McNemar e Kappa).
4. Análise Estatística do LS IP do estômago do animal quando utilizado o AP/relação “in vivo” e “ex vivo” (teste de McNemar e Kappa).
5. Análise Estatística do LS IP do estômago do animal quando utilizado o ^{99m}Tc /relação “in vivo” e “ex vivo” (teste de McNemar e Kappa).
6. Análise Estatística do LS PC do estômago do animal quando utilizado o AP/relação “in vivo” e “ex vivo” (teste de McNemar e Kappa).

1 INTRODUÇÃO

1.1 O Câncer Gástrico

O câncer gástrico (CG) atualmente é o quarto tumor maligno mais frequente no mundo e a segunda causa mais comum de óbito por neoplasias. Em homens, a incidência é duas vezes maior do que em mulheres. Cerca de dois terços dos casos ocorrem em países em desenvolvimento. (KATHERINE, D.C.; ALFRED I.N.,2006). Na década de 50, o câncer gástrico representava 20 a 30% de todas as mortes por neoplasia diagnosticadas. Hoje se observa uma queda na sua incidência e menos mortes atribuídas a tumores gástricos. As razões para esta diminuição de incidência e mortalidade não estão totalmente compreendidas, mas atribuem-se as melhorias nas condições de saúde da população, nos métodos de investigação e realização de diagnósticos precoces. (DEVESA, S.S.; BLOT, W.J.; FRAUMENI J.F., 1990).

No Brasil, segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) de 2013, o câncer de estômago é o quarto tipo mais frequente no país. Segundo tumor mais frequente nas regiões Norte (11 casos/100 mil) e Nordeste (10 casos/100 mil). Está em quarto lugar nas regiões Centro-Oeste (11 casos/100 mil) e Sul (16 casos/100 mil) e na quinta colocação na região Sudeste (15 casos/100 mil). (BRASIL, 2013).

Na cidade de Fortaleza, segundo o INCA, o CG é a segunda causa de óbito por neoplasia maligna em homens, enquanto nas mulheres ele é a terceira maior causa de óbito por neoplasia após o câncer de colo uterino e de mama (BRASIL, 2013).

A taxa de mortalidade geral por câncer gástrico que nos anos 80 era de aproximadamente de 17%, pouco mudou. Tratamentos complementares como quimioterapia e radioterapia pouco ajudam na melhora do índice de sobrevida neste tipo de neoplasia. (MACDONALD, J.S.; SMALLEY, S.R.; BENEDETTI, J.; HUNDAHL, A.S., 2001).¹⁸ Os melhores resultados são obtidos por cirurgias orientais que demonstraram através de cirurgias radicais aumentar a sobrevida global dos pacientes. (MARUYAMA, K.; SASAKO, M.; KIMOSHITA, T., 1993).

No Japão, durante a década de 1950, as elevadas incidência e mortalidade relacionadas ao CE suscitaram a investigação dos fatores prognósticos mais importantes. Dos vários parâmetros investigados, o mais importante foi a profundidade de invasão do tumor. No início da década de 1960, o câncer precoce do estômago (CPE) foi definido no Japão, durante o Encontro da Sociedade Japonesa para Pesquisa de Câncer Gástrico em 1962, como câncer cuja profundidade de invasão está limitada à mucosa ou à submucosa, sem considerar a presença de metástases linfonodais. O termo precoce não se refere ao tamanho, nem à duração de tempo ou estágio na gênese do câncer, mas ao câncer de estômago potencialmente curável. (YOSHIMORI, 1984).

O prognóstico dos pacientes com CPE é muito melhor em comparação àqueles com lesões avançadas, fato constatado não apenas no Japão, mas também na Inglaterra e na Itália, por exemplo. (ECKARDT et al., 1990). O importante avanço tecnológico nas áreas da endoscopia e radiologia influenciou sobremaneira no diagnóstico de lesões precoces. Segundo dados do National Cancer Center Hospital de Tóquio – Japão, na década de 1980, mais da metade dos casos (53%) dos pacientes operados apresentou invasão tumoral limitada à camada mucosa e/ou submucosa. (YANAI *et al.*, 1997). O grande número de casos de CPE elevou a taxa de sobrevida geral de cinco anos (incluindo somente os casos operados) de 57,8% de décadas anteriores para 72%. (KINOSHITA, 1993).

Na experiência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo relatada por Gama-Rodrigues *et al.* (1995), de 1974 a 1971, 13,8% dos CE tratados foram precoces. No Ocidente cerca de 7% a 15% dos casos de CG são diagnosticados em fase precoce. Este é provavelmente um dos fatores mais importantes que explicam a diferença de sobrevida de 15% obtido no Ocidente e superior a 70% no Japão. (COHEN, M.M., 1994).

Vale salientar que no Japão o Ministério da Saúde e Bem-estar recomenda a realização de exames radiológicos e/ou endoscópicos para detecção do CG na população assintomática acima de 40 anos de idade. A população recebe orientações e esclarecimentos sobre a importância dos exames de prevenção e de detecção precoce.

A causa específica deste tipo de neoplasia não foi encontrada, mas dados epidemiológicos demonstram que seja multifatorial. Muito é estudado dos fatores causais do câncer gástrico, mas não se pode afirmar que algum fator isolado seja causador. Fatores relacionados com a carcinogênese que tem forte associação ao câncer gástrico são pesquisados frequentemente. (FUCHS, C.S.; MAYER, R.J., 1995). 3. Os fatores que podem estar relacionados e apresentam fortes evidências epidemiológicas são: dietas, o fumo, condições de conservação de alimentos, infecção por *Helicobacter pylori*, pólipos adenomatosos, cirurgias gástricas prévias, anemia perniciosa e doença de *Ménétrier*. (WALLACE, M.H.; PHILILIPS, R.K.; 1998).

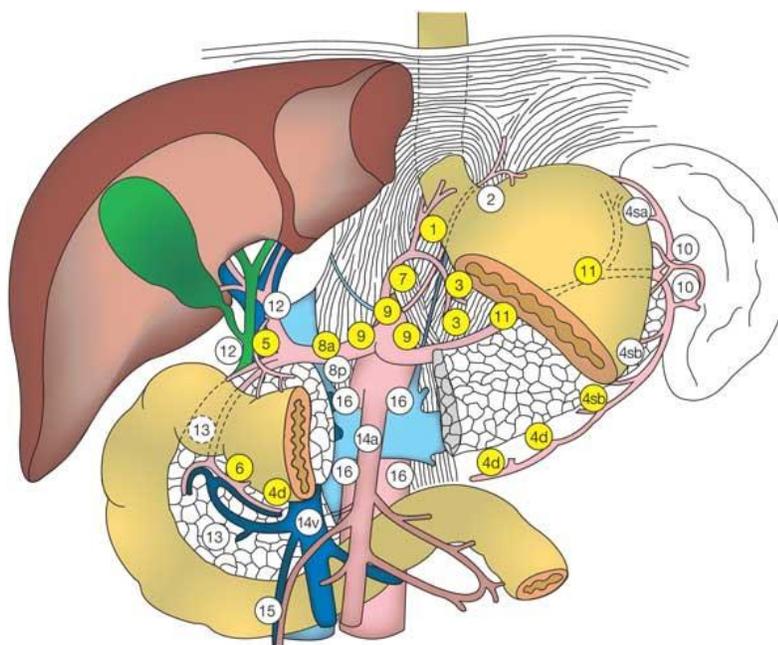
O tipo histológico de neoplasia gástrica mais incidente e estudada é o adenocarcinoma, que constitui 95% dos casos. Os demais ficam a cargo de linfomas, tumores carcinoídes, tumores estromais gastrointestinais, leiomiossarcomas e tumores epidermóides. A classificação anatomopatológica mais utilizada é a de Lauren, criada em 1965, a qual divide os tumores em tipo intestinal e difuso. Os cânceres do tipo intestinal são os menos agressivos, relacionados a processos de carcinogênese prolongados e tendem a predominar em regiões onde a incidência de câncer gástrico é alta. Apresentam na microscopia uma estruturação glandular que muito lembra o epitélio colônico, com infiltração inflamatória difusa e metaplasia intestinal frequente. O tipo difuso é composto grupos de pequenas células agrupadas e uniformes, verifica-se menor processo inflamatório peri-tumoral, apresenta progressão linfática e peritoneal precoce, determinando um pior diagnóstico quando presente. Este tipo de tumor é geralmente encontrado em pacientes jovens, mais frequentemente em mulheres e em regiões onde o câncer gástrico não é comum. (FENOLIO-PREISER, C.M.; NOFFSINGER, A.E.; BELLI, J., 1996).

Quando a apresentação clínica, os tumores gástricos não costumam causar sintomas específicos. A maioria dos sintomas se dará quando a doença estiver em fase avançada. Desconforto epigástrico, simulando doenças dispépticas benignas acabam por preceder o achado de um câncer gástrico em aproximadamente 6 a 12 meses. A maioria dos pacientes apresenta como sintoma inicial rápida perda de peso, dor epigástrica, anorexia, vômitos, o que geralmente significa doença avançada. Já o tumores precoces acometem pacientes mais jovens que normalmente apresentam sintomas dispépticos leves. Tumores

gástricos estão associados com perda crônica de sangue, algumas vezes cursando com sangramento digestivo alto. (WANEBO, H.J.; KENNEDY, B.J.; CHIMIEL, J.; STEELE, G., 1993).

O estadiamento clínico do câncer gástrico é realizado através dos exames: endoscopia com biopsia da lesão, raio-X contrastado, ecografia abdominal, ecografia endoscópica e tomografia computadorizada. O restante do estadiamento é realizado por procedimento cirúrgico, seja por videolaparoscopia ou por laparotomia, seguido de avaliação anatomopatológica. A classificação mais utilizada para se estadiar é a TNM (SOBIN, L.H.; WITTENKIND, C.H., 2003), na qual são avaliados critérios como características locais do tumor, comprometimento linfonodal regional, presença de metástases à distância e presença ou não de doença residual.

O tratamento largamente utilizado no Japão e em alguns países europeus tem sido a gastrectomia total ou subtotal com linfadenectomia D2”. (MITSURU, TAKESHI, SEICHIRO, *et al.*, 2008). (FIGURA 1). A cirurgia padrão no câncer gástrico permanece controverso. Existem duas correntes mundiais. Os orientais, que demonstraram que cirurgias radicais com linfadenectomias regionais extensas podem melhorar a sobrevida (MARUYAMA, K.; SASAKO, M.; KIMOSHITA, T., 1993) e a corrente ocidental, a qual não consegue reproduzir os resultados melhores apresentados pelos orientais e que desta maneira afirmam que linfadenectomias extensas não acrescentam melhor sobrevida e apresentam um aumento de morbidade e mortalidade cirúrgica. (BONENKAMP, J.J.; HERMANS, J. SASAKO, M.; VAN DER VELDE, C.J., 1999).



Fonte: www.nature.com

Figura 1- Modelo esquemático do esvaziamento a D2 no câncer gástrico (estações 1-12).

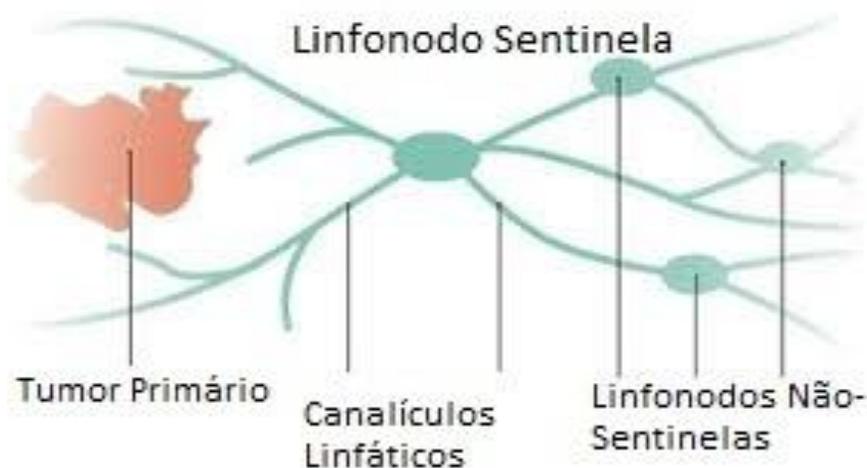
Nos últimos anos, com o melhoramento das técnicas e do material de videolaparoscopia, novos procedimentos cirúrgicos tornaram-se realizáveis por esta técnica. Procedimentos menos agressivos e com resultados iguais ou superiores as cirurgias realizadas por laparotomia como a ressecção endoscópica (mucosectomia) e a cirurgia videolaparoscópica estão sendo cada vez mais realizados. A proposta da pesquisa por linfonodo sentinela apoia-se neste conceito de cirurgias menos invasivas e com melhor capacidade de tratar e predizer o prognóstico dos pacientes. (BY COURTNEY, M.; TOWNSEND, J.R.; DANIEL BEAUCHAMP, R.; MARK EVERS, B.; KENNETH. L., 2012).

Quanto ao prognóstico dos pacientes portadores de câncer gástrico vemos que a sobrevida média estimada para os países desenvolvidos e em desenvolvimentos é de, respectivamente, 28% e 18%. Estima-se que a média mundial seja aproximadamente de 21% (PARKIN, D.M.; PISANI, P.; FERLAY, J., 1999). Mesmo nos Estados Unidos, dados de 2013 da American Cancer Society apontam uma sobrevida global em 5 anos de cerca de 27% para pacientes portadores de câncer gástrico. (www.cancer.org.) Estes dados sugerem que o

tratamento e o diagnóstico deste tipo de neoplasia não são satisfatórios e por isso devem ser buscadas novas técnicas para diagnosticar, estadiar e tratar estes pacientes.

1.2 O Linfonodo Sentinela

O linfonodo sentinela é considerado o primeiro ou os primeiros linfonodos a receberem a drenagem linfática de determinada região anatômica. Podemos ilustrar o entendimento do conceito do linfonodo sentinela como na figura abaixo onde um tumor apresenta um primeiro linfonodo que recebe sua drenagem e é considerado o primeiro local de implantação de metástases (Figura 2).



Fonte: www.scielo.org.br

Figura 2 – Modelo esquemático do linfonodo sentinela

Os tumores e suas disseminações há muito tempo estão sendo estudados. Relatos históricos, do começo do século VI, demonstraram as primeiras descrições do envolvimento do sistema linfático por tumores originários da mama e sua forma de disseminação. Muito séculos após, novas pesquisas apresentadas por médicos e anatomistas começaram a apresentar teorias

da progressão linfática dos tumores e isso culminou na identificação das possíveis rotas de disseminação das células tumorais. (OSBORNE, ROSENBAUM-SMITH, 2002). Por volta de 1950, Meinberg e Greaney (WEINBERG, GREANEY, 1950), desenvolveram uma maneira de visualizar cadeias linfáticas através do uso de um corante chamado sky-blue em cirurgias de câncer gástrico. Este relato provavelmente seja o primeiro trabalho que demonstrou a migração linfática do câncer gástrico e com isso impulsionou pesquisas nesta área. Da mesma forma, Morl, em 1952, demonstrou a migração de células tumorais de câncer de mama para o sistema linfático da axila utilizando uma tinta indiana. Em 1953, Sherman e Terpogossian utilizaram um coloide dourado para localizar linfonodos regionais no intra-operatório de cirurgias intestinais. (SAHA, DAN, BILCHIC, 2004).

Um grande passo foi dado durante o século XX com o desenvolvimento da linfocintilografia. Ela constitui um método de verificação de rotas linfáticas através da injeção de um radioisótopo (elemento natural que emite radioatividade como o enxofre ou tecnécio) usado geralmente associado a um veículo de pequenas dimensões (dextran, fitato, albumina, carbono). De acordo com a necessidade de visualização dos vasos linfáticos se escolhe o tipo mais adequado de elemento. Quando estamos pesquisando o linfonodo sentinela temos que utilizar um veículo que tenha tamanho adequado para migrar através dos vasos linfáticos mas que não ultrapasse o primeiro linfonodo que recebe aquela drenagem. Isto é conseguido através do uso de partículas extremamente pequenas como é o caso do fitato marcado com tecnécio-99m. Este passa por filtro de milipore de 0,22 micras e apresenta migração adequada pelos vasos linfáticos e chegando aos linfonodos não os ultrapassa devido ao seu tamanho. A leitura desta emissão de radiação é feita por uma gama câmera. A gama câmera constitui uma sala provida de um leitor de radioatividade o qual faz a medição da radioatividade emitida pelo radioisótopo no paciente.

A denominação linfonodo sentinela foi proposta por Cabanas (1977) que, na avaliação terapêutica do carcinoma de pênis e com a utilização do linfangiograma, estudou a disseminação linfática deste tumor e utilizou o termo linfonodo sentinela para o primeiro linfonodo que fazia a drenagem deste tumor ao nível da arcada linfática inguinal. A retirada deste linfonodo minimizaria a mutilação de um esvaziamento inguinal bilateral, caso o mesmo fosse negativo. Deste modo, este autor acreditava que a drenagem linfática poderia ser

previsível. A identificação, porém, de vias linfáticas de disseminação alternativas invalidou o pensamento até então da linfanedectomia seletiva. (CABANAS, 1977).

Somente em 1992, o verdadeiro valor do linfonodo sentinela ficou evidenciado quando Morton e colaboradores (1992) demonstraram a sua aplicação no melanoma maligno. Há mais de 25 anos antes da sua publicação, os autores acima já utilizavam um coloide dourado para estudar as drenagens linfáticas de melanomas no tronco. Eles descreveram a importância do uso da linfocitilografia para identificar as bases linfonodais acometidas pelo melanoma de tronco. Através do mesmo raciocínio do linfonodo sentinela e da migração tumoral relataram a possibilidade de realizar a linfanedectomia ilíaca e da fossa obturadora de acordo com o resultado do linfonodo de *Cloquet* (último linfonodo ilíaco). Conseguiram, através deste estudo, demonstrar que o linfonodo sentinela apresentava 99% de acurácia em determinar as características linfonodais daquela estação linfática. Portanto pacientes portadores de um linfonodo sentinela negativos seriam poupados da morbidade de uma linfanedectomia regional. (MORTON, WEN, WONG, ECONOMOU, CAGLE, STORM, 1992).

Na década de 1990, os autores Krag e colaboradores (1993) e Giuliano e colaboradores (1994) apresentaram os primeiros resultados da pesquisa do linfonodo sentinela em câncer de mama com sucesso similar ao apresentando no melanoma maligno.

Com o passar dos anos, começaram a aparecer resultados do uso do linfonodo sentinela em outros tipos de tumores, incluindo câncer colo retal (SAHA, NORA, WONG, WEISE (2000), tumores das células de Merkel (MESSINA, REINTGEN, CRUSE, 1997), tumores de tireoide (KELERMAN, VAN HERLE, GIULIANO, 1998), câncer vulvar (DE HULLU, DOTING, PIERS, 1998), câncer de próstata (WAWROSCHEK, VOGT, WCHERMANN, 1999), câncer de pulmão (LITTLE, DEHOYOS, KIRGAN, 1999), câncer gástrico (MARUYAMA, SASAKO, KINOSHITA, SANO, KATAI, 1999), câncer esofágico (TSIOULIAS, WOOD, MORTON, BILCHIK, 2000) e câncer de canal anal (KESHTGAR, AMIM, TAYLOR, 2001).

A detecção do ou dos linfonodos sentinelas são feitas através do uso de um detector manual de irradiação chamado *gamma-probe*. O gamma probe é uma sonda que possui cristais

de sódio em sua ponta, os quais vibram em presença de material radioativo e suas vibrações são transformadas em sinais elétricos que se aumentam de intensidade de acordo com a quantidade de radiação a qual a ponta do probe está exposta, e por final os sinais elétricos são transformados em sinais sonoros. Isto permite detectar pontos de emissão de radiação e com isso localizar o linfonodo sentinela. No caso de utilizarmos somente o corante, a detecção dos linfonodos sentinelas é feita através do método visual, onde os linfonodos que se corarem de azul são classificados de linfonodos sentinelas.

A aplicação clínica atual do linfonodo sentinela ocorre principalmente no câncer de mama e no melanoma. A técnica da pesquisa do linfonodo sentinela caracteriza-se em prever com um alto percentual de acerto quais são as características dos demais linfonodos regionais, indicando como uma excelente maneira de estadiar estes tumores. Em nenhuma das neoplasias citadas o linfonodo sentinela apresentou modificações dos prognósticos, mas foi possível estadiar melhor estes pacientes e poupar linfadenectomias regionais, as quais são fatores de morbidade e mortalidade pós-operatórias. (BENETH & LAGO, 2002).

1.3 Câncer Precoce de Estômago e a Mucosectomia Endoscópica

A partir da análise metódica e cuidadosa da peça cirúrgica e da curva de sobrevida de 400 pacientes operados e coletados em todo o Japão até 1962 feita por uma comissão de endoscopistas, radiologistas, patologistas, clínicos e cirurgiões japoneses, da qual participaram Tasaka, Murakami, Sakita, dentre outros, ocorreu o conceito de câncer gástrico precoce ou incipiente, que é aquele localizado na mucosa ou, no máximo, na submucosa, não importando a presença de linfonodos metastáticos, passíveis de cura pela cirurgia, com sobrevida após 5 anos em torno de 90% dos casos. (TASAKA, S., 1962). Nesta análise, eles verificaram que o câncer gástrico de localização mucosa elevava a sobrevida para quase 100% dos casos. Entretanto, como restringir a definição apenas para o câncer mucoso diminuiria muito o número de casos, passaram a considerar que 90% de sobrevida, com a adição dos casos com invasão da submucosa, ainda seria um índice satisfatório.

Esta comissão propôs, então, uma classificação macroscópica com base na classificação de Borrmann (1926), para o câncer gástrico avançado (Figura 3). Levando em

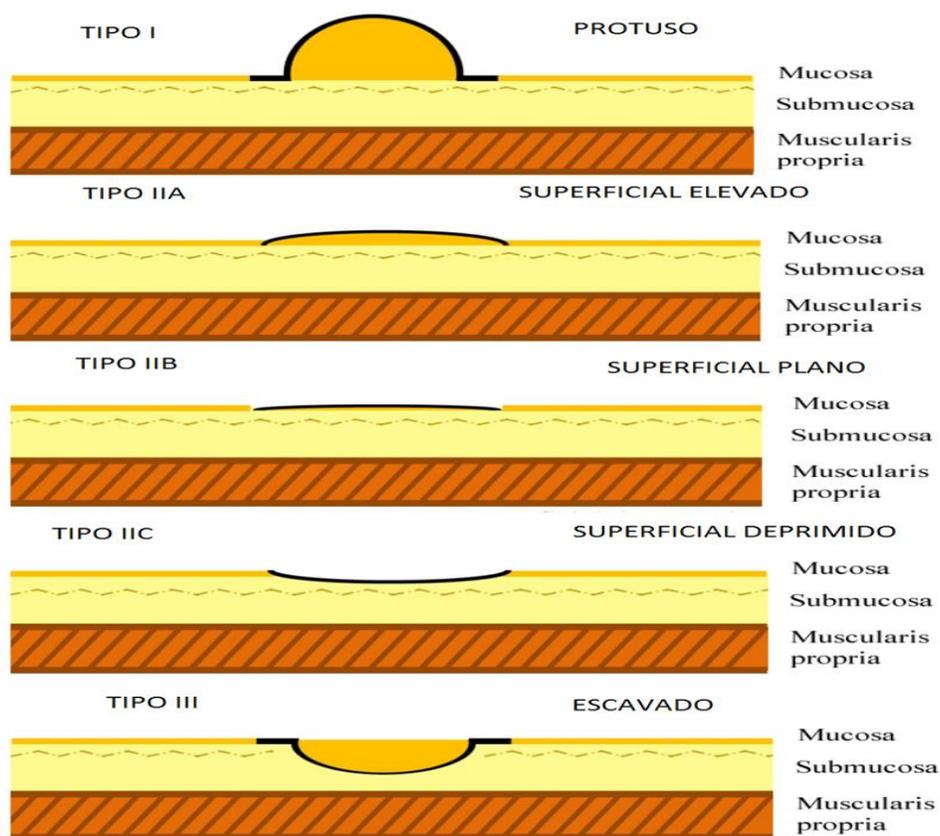
conta a espessura da lesão e seu aspecto na superfície de corte do órgão determinaram uma classificação macroscópica para o câncer gástrico precoce (Figura 4).

O tratamento do câncer gástrico sempre foi, *a priori*, a ressecção cirúrgica associada ao esvaziamento linfonodal. Entretanto, estudos realizados de peças cirúrgicas de neoplasias gástricas com profundidade de invasão restrita à camada mucosa, sem componente ulceroso ou cicatriz, demonstraram ausência de metástases linfonodais. Esta observação possibilitou uma nova opção terapêutica, tornando factível o tratamento curativo de tipos selecionados de neoplasias gástricas através da ressecção local, sem necessidade de cirurgia com esvaziamento linfonodal. (SANO; KOBORI; MUTO, 1992).



Fonte: www.elsevierimages.com

Figura 3- Classificação Macroscópica do Câncer Gástrico Avançado



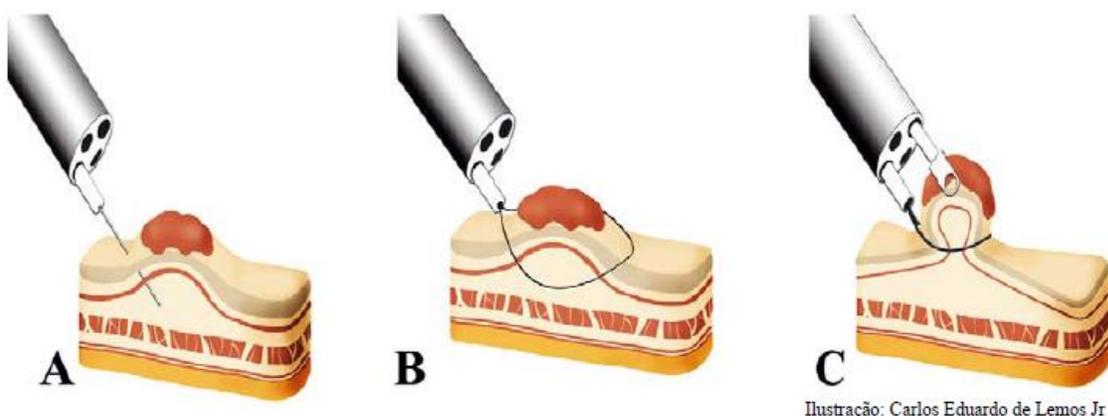
Fonte: www.elsevierimages.com

Figura 4- Classificação macroscópica do câncer precoce de estômago segundo a Sociedade Japonesa para a Pesquisa do Câncer Gástrico.

Várias técnicas praticadas por via endoscópica e laparoscópica foram desenvolvidas para o tratamento local. A ressecção tumoral endoscópica, também denominada mucosectomia endoscópica, tem a vantagem de possibilitar o exame histopatológico da peça ressecada, permitindo avaliação precisa da profundidade de invasão, margem lateral e o comprometimento ou não de vasos linfáticos e venosos. (LAMBERT, 1998).

Fundamentado nos resultados do tratamento endoscópico e na incidência de metástase linfonodal, a Sociedade Japonesa de Câncer Gástrico definiu, no início da década de 1990, os seguintes critérios para a ressecção endoscópica do câncer gástrico: lesões restritas a mucosa (T1m) não ulceradas ou cicatrizadas, tipos I, IIA e IIB, menores que 2cm, bem diferenciadas; e lesões T1m tipo IIC menores que 1cm. (TADA *et al.*, 1993).

A literatura demonstra que a técnica clássica de mucosectomia para ressecção de lesões sésseis do cólon descritas em 1955 por Rosenberg e modificada em 1973 por DEYHLE *et al.* (1973), foi adaptada para o tratamento de lesões gástricas e difundida por TADA *et al.* (1993). É uma técnica de ressecção mucosa endoscópica (“EMR”-Endoscopic Mucosal Resection), chamada strip-biopsy, (Figura 5) primeiramente descrita em 1984 (TADA *et al.*, 1984). Este tratamento se revelou como método terapêutico eficaz no tratamento curativo do câncer gástrico precoce. Utilizando-se desta técnica, TAKEKOSHI *et al.* (1994) descreveram ressecção completa em 74%, em um único fragmento em 86,3%, sem recidiva num seguimento de 10 (dez) anos. KOJIMA *et al.* (1988) realizaram 185 mucosectomias, com ressecção completa em 78,9%, com retirada de fragmento em 53,5%, com recidiva de 1,6%, num seguimento de 5 anos.



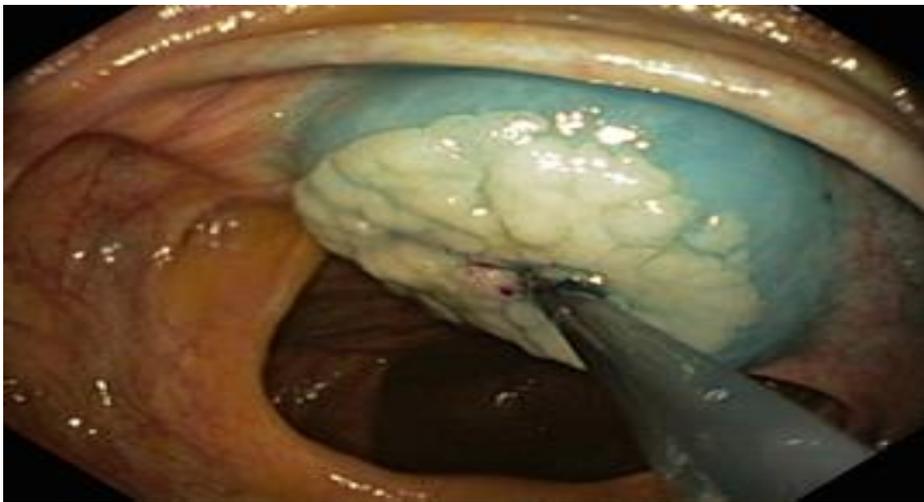
Fonte: Carlos Eduardo de Lemos Jr.

Figura 5 – Técnica endoscópica de mucosectomia tipo *stripy-biopsy* desenvolvida por Tada *et al* (1993). A – Injeção de solução salina na submucosa. B – Apreensão com alça de polipectomia. C – Ressecção da lesão.

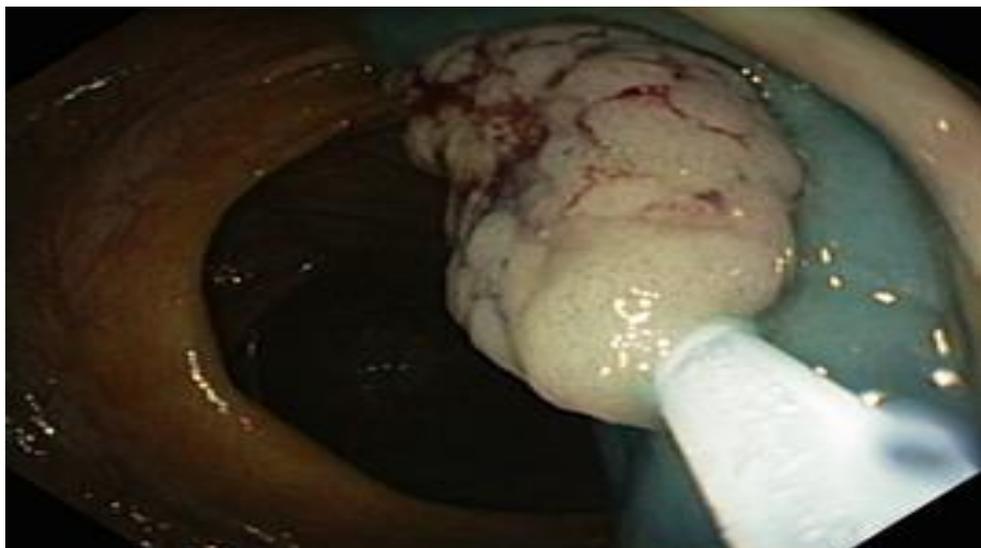
Segue abaixo ilustração de mucosectomia de cólon.(Figura 6).



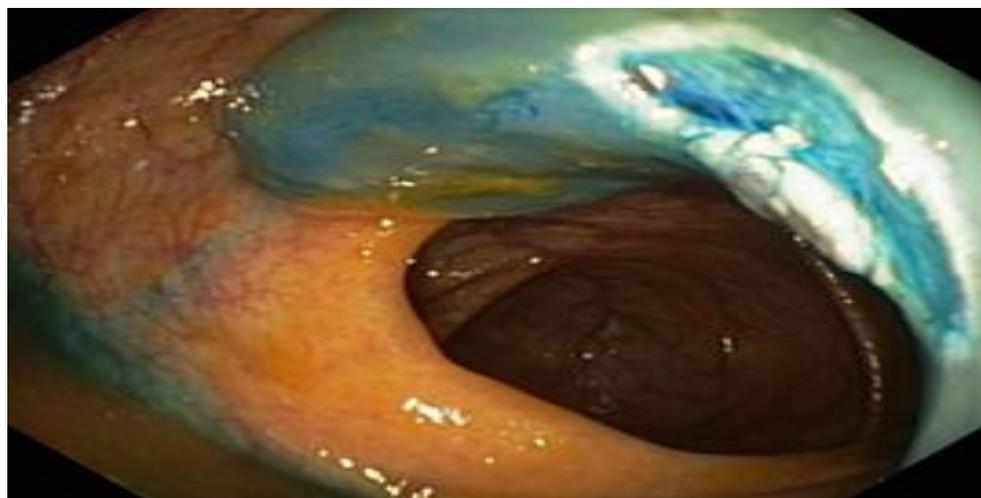
A



B



C



D

Figura 6 – Técnica endoscópica de mucosectomia desenvolvido por *Tada e colaboradores*: A – Início da infusão de solução salina na submucosa da lesão. B – Formação da “bolha endoscópica” com separação das camadas mucosa e submucosa do cólon. C – Apreensão da lesão com alça de polipectomia. D – Ressecção em único fragmento da lesão colônica por mucosectomia

1.4 Justificativa

Nos últimos anos, os avanços nos métodos diagnósticos proporcionaram um estadiamento mais acurado do câncer do estômago, porém o prognóstico ainda permanece reservado. “O único tratamento potencialmente curativo é a ressecção cirúrgica com esvaziamento linfonodal”. (WANG, SHEN, DONG, *et al.*, 2008, P.1359). “Tumores restritos ao estômago, com invasão mínima da parede, têm potencial de cura superior a 90%”. (SUE - LING, JOHNSTON, MARTIN, *et al.*, 1993, p.591).

O envolvimento linfonodal no câncer gástrico é descrito por 2 sistemas principais: o estadiamento da *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, baseado no número de linfonodos positivos, e o sistema japonês, *Japanese Classification of Gastric Carcinoma (JCGC)*, baseado na localização dos linfonodos positivos. (KAMANGAR, DORES, ANDERSON, 2006).

A definição da presença de metástases em linfonodos é crucial para o prognóstico dos pacientes. Diversos estudos prospectivos têm tentado definir a extensão ideal da linfadenectomia regional nos pacientes com câncer gástrico.

“Há evidências que a dissecação linfonodal D2 pode aumentar a sobrevida a longo prazo em pacientes com metástases linfonodais, sendo procedimento padrão no tratamento curativo de câncer gástrico na Coreia do Sul e no Japão”. (CHEN, KIM, LAI, *et al.*, 2008, p. 554).

Dois estudos europeus, que compararam dissecações D1 e D2 falharam em demonstrar maior sobrevida nos pacientes submetidos à dissecação D2, mas a falta de experiência com o procedimento cirúrgico e cuidados pós – operatórios podem ter contribuído para o resultado insatisfatório. (BONENKAMP, HERMANS, SASAKO, *et al.*, 1999).

Uma revisão da *Cochrane Database Syst* de 2012 demonstrou aumento significativo da mortalidade após dissecação D2, sem benefício na sobrevivência. Um grande estudo japonês recente concluiu que dissecação além de D2, com dissecação de linfonodos para - aórticos, não parece ter qualquer benefício. (MITSURU, TAKESHI, SEICHIRO, *et al.*, 2008).

A gastrectomia com dissecação linfonodal é responsável por maior morbidade, maior necessidade de transfusão sanguínea e maior permanência hospitalar. (WANEBO, KENNEDY, WINCHESTER, *et al.*, 1996).

As técnicas diagnósticas, incluindo tomografia computadorizada (TC) e ultrassom, permanecem insatisfatórias para predizer acuradamente a presença de metástases em linfonodos regionais. (CHEN, KIM, LAI, *et al.*, 2008).

A acurácia pré-operatória da TC e da ultrassonografia endoscópica para detecção de metástases linfonodais varia entre 50 e 70%. (LEE, RYU, KIM, *et al.* 2006).

A frequência de metástases linfonodais é menor que 5% em pacientes com tumores mucosos e cerca de 16% em submucosos. (CHEN, KIM, LAI, *et al.*, 2008).

Assim, em cerca de 95% dos pacientes com carcinoma gástrico precoce a linfadenectomia poderia ser evitada e volume significativo do estômago preservado, reduzindo morbidade e mortalidade. (KITAGAWA, FUJII, MUKAI, *et al.*, 2002).

O linfonodo sentinela (LS) é definido com o primeiro sítio de possíveis metástases ao longo da rota de drenagem linfática do tumor primário. “O termo Linfonodo Sentinela surgiu em 1977, quando Cabana as descreveu e usou a técnica de linfangiogramas em pacientes com câncer de pênis”. (CABANAS, 1977, p. 456).

A técnica não foi aplicada até 1992, quando Morton a reintroduziu em pacientes com melanoma cutâneo. (MORTON, WEN, WONG, *et al.*, 1992).

Desde então, tem sido aplicada rotineiramente no melanoma e no câncer de mama e, atualmente, tem sido avaliada no tratamento de pacientes com outros tumores, entre eles o câncer gástrico. (MOCHIKI, KUWANO, KAMIYAMA, *et al.*, 2006).

Neste estudo será avaliado, através de um modelo animal, a presença das vias linfáticas de disseminação tumoral a partir da marcação endoscópica na camada submucosa do antro gástrico da substância radioativa (^{99m}Tc) e do corante azul patente.

Este modelo propiciará a base técnica para que essa marcação endoscópica possa ser usada, posteriormente, em humanos portadores do carcinoma gástrico. Neste contexto, tal

qual nos experimentos em animais, pode-se determinar a via linfática acometida pela infiltração tumoral e assim possibilitar uma linfadenectomia direcionada pela equipe cirúrgica.

Do mesmo modo, em lesões malignas gástricas precoces que tenham sido ressecadas endoscopicamente pode-se determinar, com a marcação pela endoscopia digestiva alta das substâncias referenciadas anteriormente, a necessidade de complementação da cura com a ressecção linfonodal.

1.5 Objetivo Principal

Desenvolver um modelo experimental para a pesquisa do linfonodo sentinela gástrico através da infusão do corante vital (azul patente V Guerbert 2,5%) e do Tecnécio (99mTc) na camada submucosa do antro de cães pela endoscopia digestiva alta.

1.6 Objetivo Secundário

- Avaliar a eficácia do corante azul patente e do tecnécio na detecção do linfonodo sentinela no estômago do cão.

2 MÉTODOS

Este estudo foi realizado no Laboratório de Cirurgia experimental Prof. Saul Goldenberg do Grupo de Educação e Estudos Oncológicos (GEEON) vinculado ao Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (Figura 7).

Foram selecionados 15 cães mestiços da espécie *Canis familiaris*, fêmeas, com peso aproximado de 11kg e com idade variando de 12 a 24 meses (estabelecida por critérios clínicos: dentição, mamas, penugem, genitália, paridade) fornecidos pelo Centro de Controle de Zoonoses do Município de Fortaleza (CCZ). A opção pelo cão deve-se ao fato de o trato digestivo alto deste animal ser semelhante anatomicamente ao do *Homo Sapiens* (homem moderno) principalmente a circulação linfática do estômago. A opção pelo gênero feminino deve-se ao fato de já existirem, neste laboratório, outros estudos em andamento na pesquisa do LS na cadela (mama e vulva).



FIGURA 07 – Laboratório de Cirurgia Experimental Prof. Saul Goldenberg Cirurgia Radioguiada /Linfonodo do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Ceará.

Os animais foram escolhidos aleatoriamente e estudados individualmente, uma a cada sessão, semanalmente, no período de janeiro a dezembro de 2013. Resgatados nas ruas de Fortaleza pelo CCZ, estes cães são programados para eutanásia em um período preestabelecido caso não sejam identificados pelos seus donos.

Os animais a serem estudados ficavam acomodados no CCZ isoladamente e eram encaminhados, no dia anterior ao experimento, ao canil do próprio Laboratório permanecendo em jejum por cerca de 12 horas. A Clínica Omnimagem Fortaleza/Medicina Nuclear preparava e fornecia o material radioativo, recolhido na manhã do experimento.

2.1 Critérios de Inclusão e Exclusão

2.1.1 Os critérios de inclusão:

- Animais clinicamente saudáveis;
- Sem raça definida (SRD);
- Sexo feminino.

2.1.2 Os critérios de exclusão:

- Animais clinicamente doentes;
- Animais com achados intra-operatórios sugestivos de doença abdominal;
- Animais sem o jejum alimentar devido (12 horas)

2.2 Ética

O projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa Animal (CEPA) da Universidade Federal do Ceará (Protocolo n.72/2011- ANEXO A) e está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação (COBEA) em 22 de novembro de 2006 e pelo Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará em 22 de maio de 2011.

2.3 Procedimento Anestesiológico

O procedimento anestesiológico de todos os animais deste estudo foi conduzido e supervisionado por uma anestesista veterinária.

Foi determinado um jejum de cerca de 12 horas para os animais. Procedia-se, cerca de 30 minutos antes do experimento, a uma sedação pré-anestésica com as seguintes substâncias: diazepam 0,25mg/kg + ketamina 5mg/kg + tramadol 2mg/kg.

Após 10 minutos da sedação pré-anestésica era realizado a indução com propofol 5mg/kg seguido a intubação traqueal.

A manutenção da anestesia fazia-se com o gás anestésico isoflurano através de um vaporizador universal (Figura 08) associado a repiques do medicamento propofol.

Os procedimentos duraram em média cerca de 60 minutos, não havendo no decorrer deles falhas na manutenção da anestesia.



Figura 08 – Vaporizador Universal do Laboratório de Cirurgia Experimental Prof. Saul Goldenberg Cirurgia Radioguiada/Linfonodo do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Ceará.

2.4 Procedimento Endoscópico

Foi utilizado um fibroendoscópio Pentax EG-2940 adaptado em uma fonte de luz e a uma garrafa para insuflação, além de conectado a um aspirador de baixa potência. (Figura 09). Além disto tinha-se à disposição um acessório endoscópico chamado de cateter esclero-injetor que possui uma agulha na ponta de 25G de diâmetro e 6mm de comprimento. (Figura 10).

Com o cão sob anestesia geral e com um afastador de dentes aderido a mandíbula, foi realizado a endoscopia digestiva alta. Introduziu-se o aparelho até o antro gástrico do animal (Figura 11).



Figura 09 - Fibroendoscópio Pentax EG-2940 do Laboratório de Cirurgia Experimental Prof. Saul Goldenberg Cirurgia Radioguiada/Linfonodo do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Ceará.

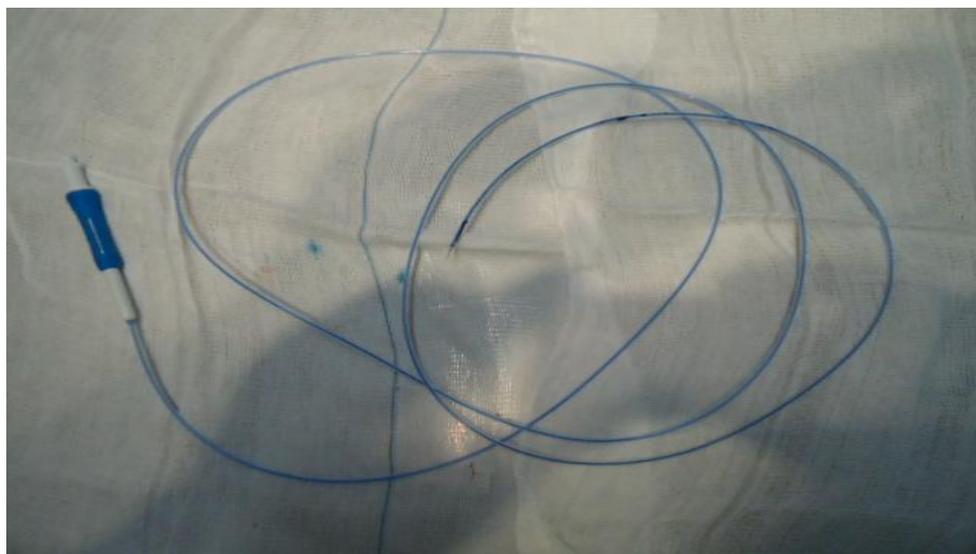


Figura 10 - Cateter esclero-injetor com agulha na ponta de 25G de diâmetro e 6mm de comprimento.



Figura 11 – Endoscopia Digestiva Alta no cão sob anestesia geral. (Animal n. 12)

Na região da pequena curvatura do antro gástrico, realizou-se a infusão de 20 ml de soro fisiológico (SF) a 0,9% com o cateter esclero-injetor na submucosa da parede gástrica afim de elevar a camada mucosa e separá-la da camada submucosa formando a chamada “bolha endoscópica” (Figura 12). Procedimento este desenvolvido por Tada *et al* (1993) para ressecção endoscópica da mucosa (mucosectomia) e já consagrado na literatura como umas das técnicas para separação da mucosa e da submucosa. A preferência desta região gástrica para a marcação endoscópica deve-se ao fato de ser o local do estômago com alta incidência de crescimento tumoral em humanos (56 a 60%).

Utilizando o mesmo cateter injetor introduziu-se na submucosa 0,5ml do corante azul patente seguido da lavagem do cateter com 1ml de solução salina a 0,9% para a infusão de todo o corante (Figura 13). Da mesma forma após a infusão do corante azul patente procedeu-se a infusão de 0,5ml de Tecnécio (99 mTc) na mesma “bolha endoscópica pré-

formada” com lavagem posterior do mesmo com 1ml de solução salina a 0,9%. Em todos os casos houve nítida separação das camadas, mucosa e submucosa gástricas, com satisfatória infusão do corante azul patente e do ^{99m}Tc sem se notar extravasamento para a cavidade peritoneal. Abaixo apresenta-se as substâncias utilizadas para a marcação endoscópica:

- Tecnécio (^{99m}Tc): substância radioativa diluída em 0,5ml de solução de fitato com um total de 0,5 milicurie em 0,2 ml com atividade de 19 Mega Becquerel a ser detectado pelo aparelho Gama Probe - detector para cirurgia radioguiada, modelo Nuclear lab DGC-II, para captação do material radioativo com um valor de coret para consideração mínima de linfonodo sentinela positivo “quente” de 4,57% (antro / LS). Este aparelho permite identificar focos de material radioativo (pontos “quentes “), inclusive linfonodos sentinelas (Figura 14).
- Corante azul patente V Guebert 2,5% (AP) com um volume de 05ml para avaliação visual da marcação de vias de drenagem linfáticas e eventuais linfonodos.

Para a análise da absorção linfonodal do AP seguiu-se a seguinte escala numérica (escores):

00- Linfonodo e canais linfáticos não corados

01- Canais linfáticos corados

02- Linfonodos parcialmente corados

03- Linfonodo corado

Constatou-se considerado linfonodo sentinela completamente tatuado (corado) pelo azul patente (escore 03).



Figura 12 – Região da pequena curvatura gástrica do cão com infusão de soro fisiológico (Animal n. 14).

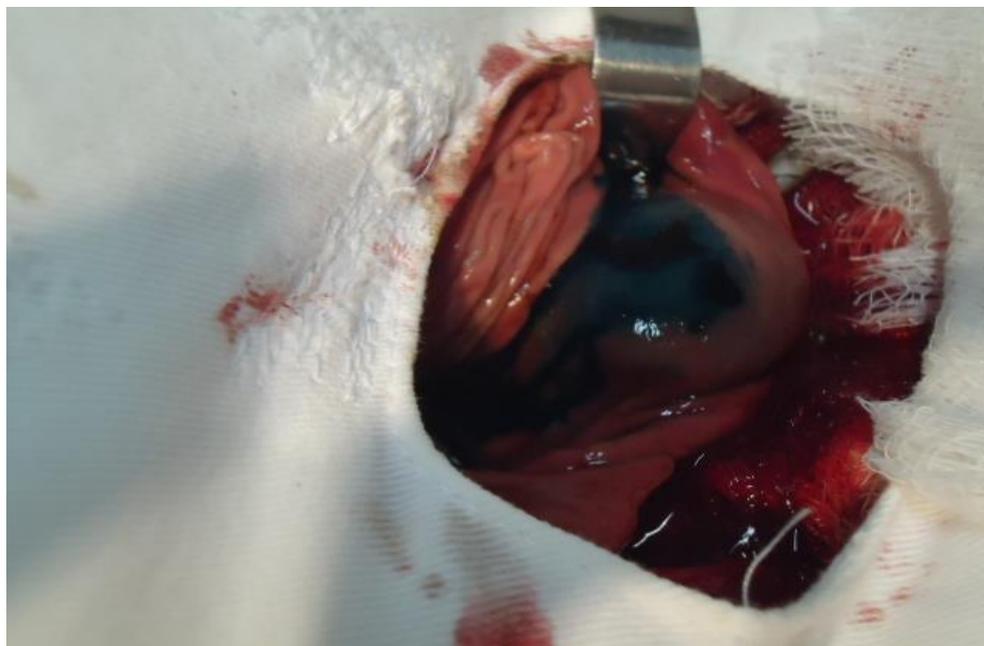


Figura 13 - Região da pequena curvatura gástrica do cão com infusão de corante azul (animal n. 14)



Figura 14 – Aparelho Gamma Probe do Laboratório de Cirurgia Experimental Prof. Saul Goldenberg Cirurgia Radioguiada/Linfonodo do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Ceará.

2.5 Procedimento Cirúrgico

Com o instrumental cirúrgico pronto e após cerca de 10 minutos do procedimento endoscópico, o animal era submetido a incisão mediana alta com a abertura da parede abdominal por planos, utilizando bisturi elétrico e realizando, quando necessário, ligadura de vasos com fio cirúrgico algodão 2.0 (Figura 15). A seguir para melhor expor a região abdominal utilizou-se um afastador abdominal Finochietto pequeno (Foto 16).



Figura 15 - Abertura da parede abdominal por planos, utilizando bisturi elétrico (Animal n. 10)



Figura 16 - Região abdominal utilizando um afastador abdominal Finochietto pequeno. (Animal n. 10)

Neste momento identificava-se o estômago com a visualização dos canais linfáticos corados (Figura 17) e em tempo variável o linfonodo sentinela corado pelo azul patente score 03 (Figura 18). Em seguida era anotado a visualização dos linfonodos corados

em tempo 10 (10 minutos após a injeção endoscópica do tecnécio), 20 e 30 minutos e anotado em ficha específica para cada animal.

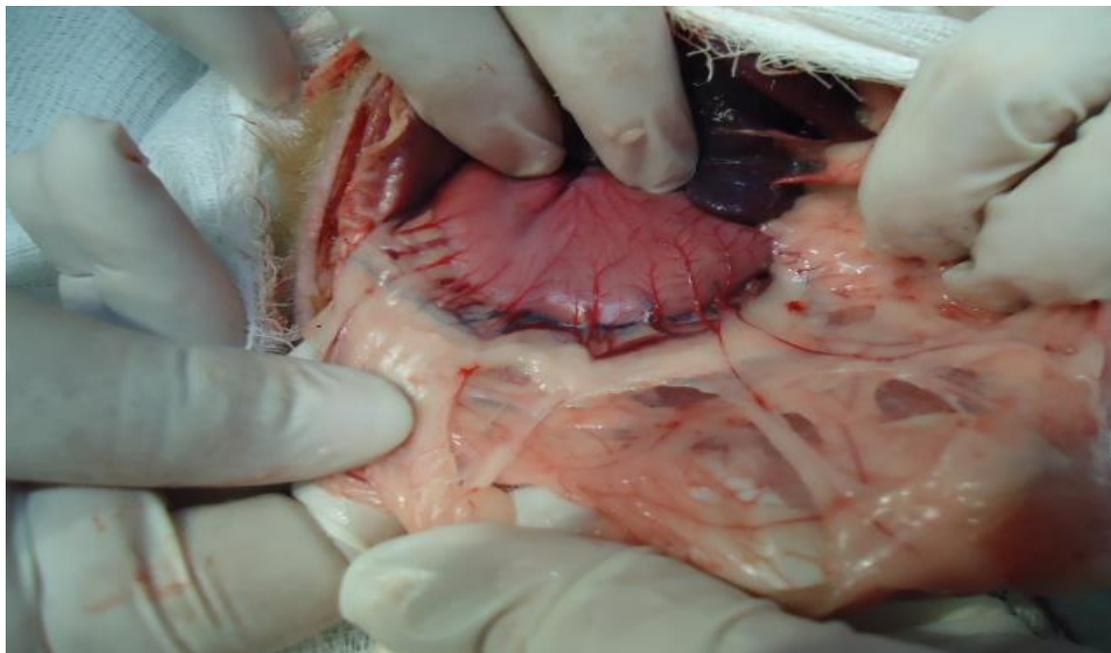


Figura 17 - Estômago com a visualização dos canais linfáticos corados. (Animal n 08)

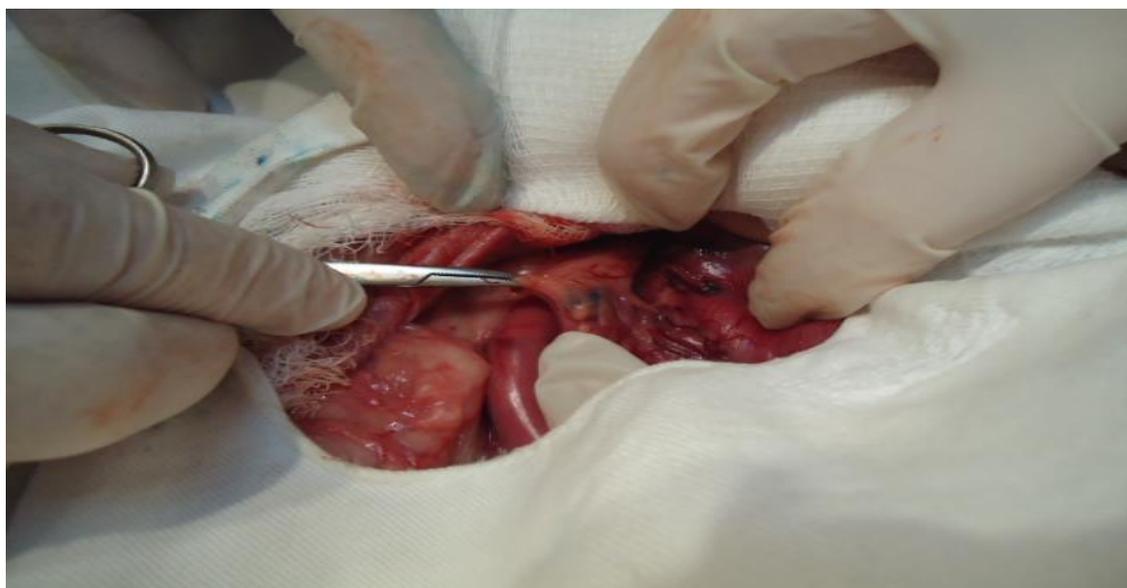


Figura 18 - O linfonodo sentinela corado pelo azul patente. (Animal n. 08)

Foi analisado e identificado, em seguida, os focos de captação de material radioativo no local da injeção endoscópica (antro) e nas regiões linfonodais gástricas

utilizando a sonda do aparelho Gamma-Probe nos tempos 10 (logo após a laparotomia e decorridos cerca de 10 minutos da injeção endoscópica do ^{99m}Tc .), 20 e 30 minutos e era anotado em ficha específica (APÊNDICE A) os valores do número de contagem radioativa que aparecem na tela do aparelho (Figura 19).

Após um período de cerca de 30 minutos de observação constatou-se linfonodos que se apresentavam “quentes” e “corados” ao mesmo tempo, assim como somente “quentes ou somente corados”. Esta fase do estudo foi denominada “in vivo”, ou seja, o estudo do linfonodo ainda era realizado na cavidade abdominal do cão.

Localizado o LS, realizava-se sua exérese com posterior medição da radioatividade com aparelho Gamma Probe e observou-se a presença ou ausência de seu tingimento pelo AP (Figura 20). Esta fase foi denominada “ex-vivo”, ou seja, o LS foi extraído do animal, estudado e comparado com a fase “in-vivo”. (Figura 19).



Figura 19 – Linfonodo Sentinela “ In- Vivo” com medição da radiotividade e presença ou ausência de tingimento.(Animal n.06)



Figura 20 – Linfonodo Sentinela “ ex- vivo” com medição da radiotividade e presença ou ausência de tingimento.(Animal n. 06)

Por tratar-se de dados nominais e emparelhados, para os cálculos na análise estatística, utilizou-se o teste de McNemar e o coeficiente de Concordância de Kappa. Estabeleceu-se em 5% o nível de significância ($p \leq 0,05$).

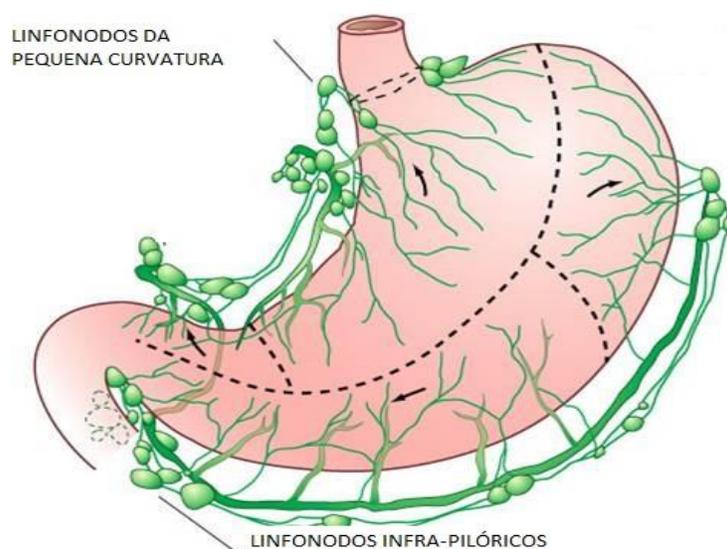
Em seguida, concluído o experimento e com a síntese da parede abdominal, era realizada a eutanásia química da cadela. Com o animal sob anestesia geral, utilizava-se a solução intravenosa de KCl 50%, sem nenhuma evidência de dor ou sofrimento por parte do animal, seguindo rigorosamente os princípios e critérios segundo o Conselho Federal de Medicina Veterinária (Anexo B).

3 RESULTADOS

Após análise individual de cada marcador tabulou-se os resultados obtidos.

Os dados estatísticos foram analisados utilizando-se o Coeficiente de Concordância de Kappa. Estabeleceu-se em 5% o nível de significância estatística ($p \leq 0,05$).

As regiões anatômicas em que foram visualizados os linfonodos sentinelas neste estudo foram a pequena curvatura do corpo gástrico e a região infra-pilórica. (Figura 21).



Fonte: www.misador.com

Figura 21- Cadeias linfáticas observadas no estudo

Usando o ^{99m}Tc foram detectados 23 linfonodos “quentes” em quinze animais (onze na Pequena Curvatura- LS PC e doze Infrapilóricos-LS IP)

Usando o AP foram detectados 26 linfonodos corados em quinze animais (13 na Pequena Curvatura- LS PC e treze Infrapilóricos-LS IP) (GRAFICO 1)

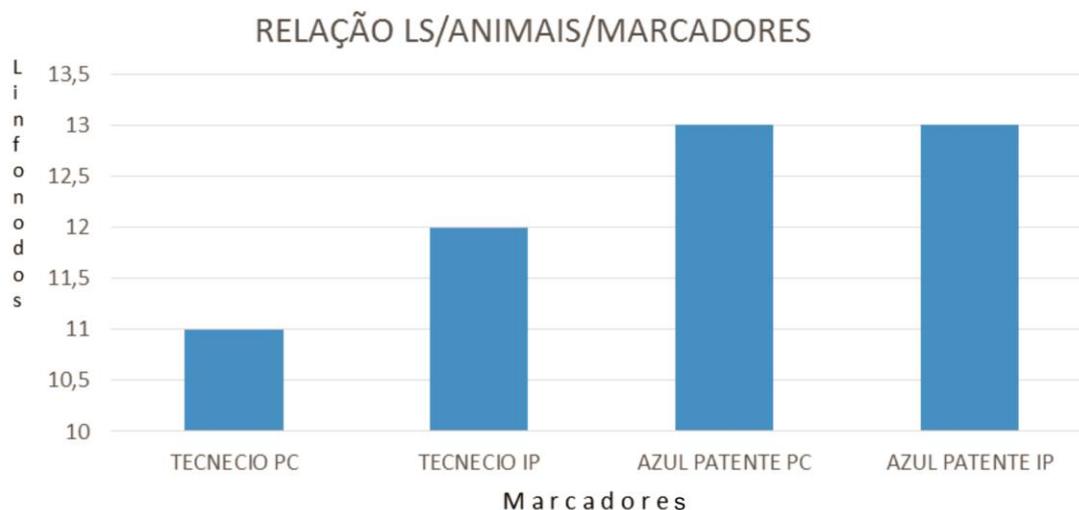


Gráfico 1- Documentação gráfica dos linfonodos sentinelas achados neste estudo nos 15 animais. LS PC – linfonodos sentinelas da pequena curvatura gástrica. LS IP – linfonodos sentinelas infrapilóricos.

Comparando o uso do ^{99m}Tc com o AP na detecção do LS PC temos o valor de $p = 0,581$, significando que não houve diferença estatisticamente significante entre os dois marcadores (TABELA 1).

TECNÉCIO

		SIM	NÃO	TOTAL	
AZUL	SIM	09	04	13	
	NÃO	02	00	02	
PATENTE		TOTAL	11	04	15

P = 0,581

TABELA 1- Análise estatística do LS PC do estômago do cão quando utilizado o Tecnécio e AP (Teste de McNemar).

Quando comparou-se o uso do tecnécio com o uso do AP na detecção do LS IP também não vemos diferença significativamente estatística ($p = 0,5$).

TECNÉCIO

AZUL PATENTE		SIM	NÃO	TOTAL
	SIM	10	03	13
	NÃO	02	00	02
	TOTAL	12	03	15

$$P = 0,5$$

TABELA 2- Análise estatística do LS IP do estômago dos animais utilizando-se o Tecnécio e AP (Teste de McNemar).

Quando foi realizada a análise estatística dos LS IP comparando a utilização do tecnécio “in vivo” com “ex vivo” vê-se que o nível de significância associado à estatística usada para testar a hipótese nula de KAPPA ser zero (sem concordância), assume valor 0,006, levando para $p < 0,05$ a rejeitar a hipótese de não existir concordância entre as variáveis. Registre-se que quando a concordância se observa em células da diagonal principal cujos resíduos ajustados estandardizados sejam superiores a 1,96 (no caso, 2,7), significa, para $p = 0,05$, que tal associação é superior à esperada, isto é, à média; portanto, é uma concordância que surpreende positivamente. E o nível de concordância observado, dado pelo valor de Kappa, é 0,667, tratando-se de uma boa concordância (PESTANA; GAGEIRO, 2008). (TABELA 3).

LS IP – análise “in vivo”

**LS IP-
Análise “ ex vivo ”**

	SIM	NÃO	TOTAL
SIM	10	00	10
NÃO	02	03	05
TOTAL	12	03	15

$$P = 0,006/ Kappa = 0,667/ \text{boa concordância}$$

Tabela 3 - Análise estatística do LS IP do estômago do animal utilizando-se o ^{99m}Tc / relação “in vivo” e “ex vivo”. (Teste de McNemar e Kappa)

Quando foi realizada a análise estatística dos LS IP comparando a utilização do AP “in vivo” com “ex vivo” vê-se que o nível de significância associado à estatística usada para testar a hipótese nula de KAPPA ser zero (sem concordância), assume valor 0,002,

levando para $p < 0,05$ a rejeitar a hipótese de não existir concordância entre as variáveis. Registre-se que quando a concordância se observa em células da diagonal principal cujos resíduos ajustados estandardizados sejam superiores a 1,96 (no caso, 3,0), significa, para $p = 0,05$, que tal associação é superior à esperada, isto é, à média; portanto, é uma concordância que surpreende positivamente. E o nível de concordância observado, dado pelo valor de Kappa, é 0,762, tratando-se de uma excelente concordância (PESTANA; GAGEIRO, 2008). (TABELA 4)

LS IP – análise “in vivo”

	SIM	NÃO	TOTAL
SIM	10	00	10
NÃO	02	03	05
TOTAL	12	03	15

P = 0,002 / Kappa = 0,762 / excelente concordância

Tabela 4 – Análise estatística do LS IP do estômago do animal utilizando-se o AP / relação “in vivo” e “ex vivo”. (Teste de McNemar e Kappa)

Quando foi realizada a análise estatística dos LS PC comparando a utilização do ^{99m}Tc “in vivo” com “ex vivo” vê-se que o nível de significância associado à estatística usada para testar a hipótese nula de KAPPA ser zero (sem concordância), assume valor 0,004, levando para $p < 0,05$ a rejeitar a hipótese de não existir concordância entre as variáveis. Registre-se que quando a concordância se observa em células da diagonal principal cujos resíduos ajustados estandardizados sejam superiores a 1,96 (no caso, 2,9), significa, para $p = 0,05$, que tal associação é superior à esperada, isto é, à média; portanto, é uma concordância que surpreende positivamente. E o nível de concordância observado, dado pelo valor de Kappa, é 0,706, tratando-se de uma boa concordância (PESTANA; GAGEIRO, 2008) (TABELA 5)

LS PC – análise “in vivo”

	SIM	NÃO	TOTAL	
LS PC-Análise “ex vivo”.	SIM	10	00	10
	NÃO	02	03	05
	TOTAL	12	03	15

p = 0,004

/ Kappa = 0,706 / boa concordância

Tabela 5 – Análise estatística do LS PC do estômago do animal utilizando-se o ^{99m}Tc / relação “in vivo” e “ex vivo”. (Teste de McNemar e Kappa).

Quando foi realizada a análise estatística dos LS PC comparando a utilização do AP “in vivo” com “ex vivo” vê-se que o nível de significância associado à estatística usada para testar a hipótese nula de KAPPA ser zero (sem concordância), assume valor 0,012, levando para $p < 0,05$ a rejeitar a hipótese de não existir concordância entre as variáveis. Registre-se que quando a concordância se observa em células da diagonal principal cujos resíduos ajustados estandardizados sejam superiores a 1,96 (no caso, 2,5), significa, para $p = 0,05$, que tal associação é superior à esperada, isto é, à média; portanto, é uma concordância que surpreende positivamente. E o nível de concordância observado, dado pelo valor de Kappa, é 0,595, tratando-se de uma boa concordância (PESTANA; GAGEIRO, 2008).

LS PC – análise “in vivo”

LS PC-
Análise “ex vivo”

	SIM	NÃO	TOTAL
SIM	10	00	10
NÃO	02	03	05
TOTAL	12	03	15

P = 0,012 / Kappa = 0,595 / boa concordância

Tabela 6 – Análise estatística do LS PC do estômago do animal utilizando-se o AP / relação “in vivo” e “ex vivo”. (Teste de McNemar e Kappa).

Analisou-se, nos gráficos abaixo, a captação média do tecnécio por unidade de tempo (minutos) nos linfonodos da pequena curvatura e nos linfonodos infra-pilóricos do antro do animal. Foi encontrado, nos dois casos, curvas ascendentes inferindo que com o decorrer dos minutos houve uma maior captação da substância radioativa pelos linfonodos.

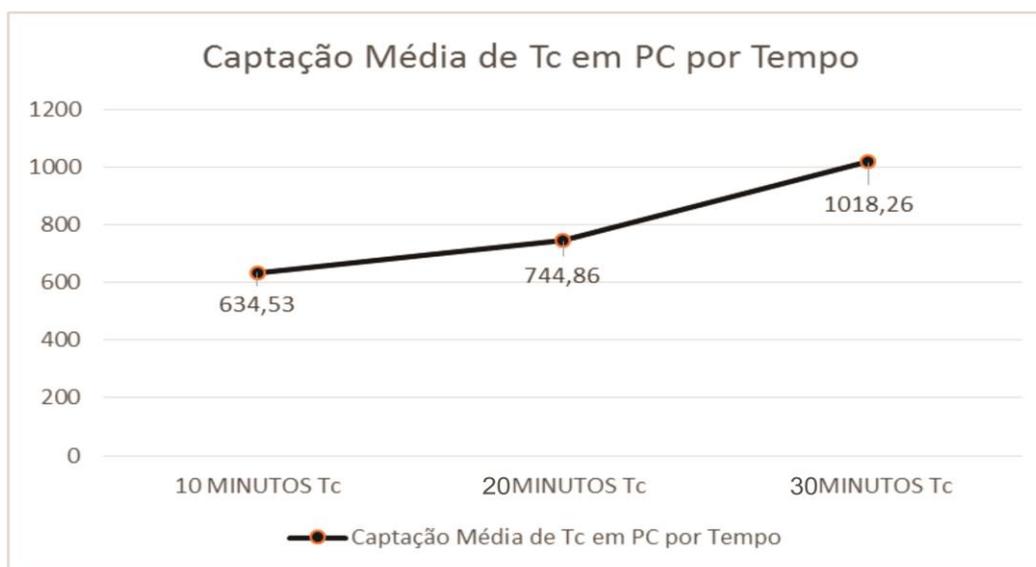


Gráfico 2 – Captação média do Tecnécio por unidade de tempo (minutos) nos linfonodos da pequena curvatura.

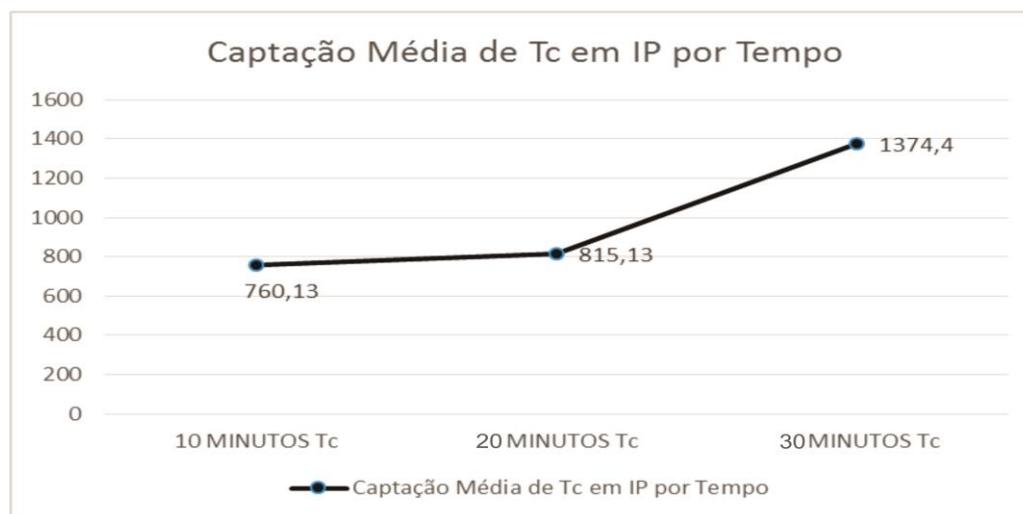


Gráfico 3 – Captação média do Tecnécio por unidade de tempo (minutos) nos linfonodos infra-pilóricos.

4 DISCUSSÃO

O Linfonodo Sentinela (LS) é definido como o primeiro linfonodo a receber a drenagem linfática de um tumor, ou seja, em neoplasias que as metástases ocorrem principalmente por via linfática, ele provavelmente será o primeiro local de disseminação. Várias maneiras de localizar o LS foram descritas. As duas principais são através do uso de corantes e de radiofármacos. Vários tipos de corante foram usados na pesquisa do linfonodo sentinela em câncer gástrico, como exemplo: índigo carmim, azul patente, azul de Evans, azul de metileno, *isosulfan blue*, partículas de carbono ativado e o verde de indocianina. (ICHIKURA, MORITA, UCHIDA et al. 2002).

Os corantes mais utilizados são *isosulfan blue* e o verde de indocianina. Neste estudo foi utilizado o corante azul patente devido a frequente utilização do mesmo na pesquisa do LS em câncer de mama e melanoma e também por apresentar um baixo valor comercial, fácil manuseio e baixo potencial alergênico. O corante ou o radiofármaco ideal em tumores gástrico não está definido.

Os trabalhos publicados não definem como característica principal a escolha de um dos métodos, mas sim que a identificação do LS demonstre uma acurácia adequada em relação as demais características dos demais linfonodos regionais. Alguns autores utilizam a associação dos dois métodos e obtiveram resultados semelhantes aos que empregaram um método isolado. (HAYASHI, OCHIAI, MORI et al., 2003).

A primeira grande série de LS em câncer gástrico foi publicado em março de 2001 por Hiratsuka e colaboradores, onde 74 pacientes portadores de tumores T1 e T2 de estômago foram selecionados para a pesquisa. O corante utilizado foi o verde de indocianina. Foram encontrados em 73 dos 74 casos o LS (99%) de sucesso, com uma média de 2,6 linfonodos sentinelas por paciente. A sensibilidade do método foi de 90% e 100% de especificidade. A análise anatomopatológica dos LS foi realizada com hematoxilina e eosina. Neste mesmo ano, duas outras publicações apresentaram resultados satisfatórios com o uso da combinação de corante e de radiofármaco. Aikou e colaboradores (2001) apresentaram uma série de 18 casos com identificação em 94%, sendo todos os pacientes com tumores precoces (T1). Foram encontrados 3 LS em média, variando de zero a seis por paciente. Kitagawa e colaboradores

(2001) apresentaram resultados preliminares em vários tipos de tumores como de cólon, esôfago e estômago. Quanto ao câncer gástrico foram pesquisados 16 pacientes com sucesso de 88% e uma média de 3,5 linfonodos por caso. Verificou-se nesta publicação o primeiro relato da pesquisa do LS com o uso do *Gama-Probe* em videolaparoscopia, obtendo o mesmo número de LS por paciente em relação a cirurgia convencional.

A visualização dos vasos linfáticos demonstrou a existência de trajetos que não são normalmente vistos e que levam metástases para estações linfonodais no primeiro e segundo nível, o que poderia justificar o porquê dos japoneses realizarem linfadenectomias D2 em seus pacientes. Em 1907, Jamieson e colaboradores observaram em cadáveres características de migração para linfonodos regionais em tumores gástricos. Estudos da drenagem linfática gástrica revelaram uma variabilidade biológica muito grande, porém verificou-se que o fluxo linfático pode ser avaliado pelo estudo das metástases linfonodais que seguem as cinco principais artérias de irrigação gástrica. (AIKOU, HIGASHI et al., 2001). Foi verificado no estudo o corante migrando por sobre vários linfonodos e, as vezes, por sobre grupos linfonodais, demonstrando uma complexidade grande no sistema linfático gástrico. Além das variações biológicas que podem demonstrar rotas linfáticas aberrantes, mudanças na drenagem podem ocorrer por obstrução tumoral linfática. (MARUYAMA, SASAKO, KINOSHITA, SANO, KATAI, 1999). Pacientes que apresentam doença ulcerosa gástrica também apresentam pontos de obstrução linfática por consequência de processo inflamatório local. (WANEBO, KENNEDY, CHMIEL, STEELE et al., 1993).

O câncer gástrico precoce é definido como tumor que não ultrapassa a mucosa e/ou submucosa, independente do comprometimento linfonodal. “O tratamento largamente utilizado no Japão e em alguns países europeus tem sido a gastrectomia total ou subtotal com linfadenectomia D2”. (MITSURU, TAKESHI, SEICHIRO, et al., 2008). (FIGURA 2).

“Entretanto, a incidência de metástases linfonodais em câncer gástrico mucoso e submucoso é de 2-5% e 13-20%, respectivamente”. (SETO, SHIMOYAMA, KITAYAMA, et al., 2001).

Assim, muitos pacientes com lesões precoces estão sendo submetidos a disseções desnecessárias, aumentando morbidade e mortalidade.

Quanto a pesquisa do linfonodo sentinela em câncer gástrico, Maruyama e colaboradores (2001) publicaram as primeiras experiências sobre o assunto com o título de “A biópsia do linfonodo sentinela poderia indicar a extensão da linfadenectomia na cirurgia do câncer gástrico?”. A resposta neste artigo foi que era precoce para se poder modificar uma conduta pré-estabelecida por um método que não apresentava os resultados ainda comprovados. Neste momento o linfonodo sentinela era pesquisado através do uso exclusivo dos corantes e a grande dúvida que os autores estavam preocupados era sobre as possíveis metástases que poderiam estar presentes em estações linfonodais do segundo nível (D2) e estas não serem detectadas pelo método.

No ano de 2000, Tsoulis e colaboradores publicaram um artigo sobre o mapeamento linfático e linfonodo sentinela de neoplasias do trato gastrointestinal. Nesta publicação os autores estudaram tumores de estômago, cólon e reto, pâncreas, intestino delgado e encontraram uma acurácia de 96% do resultado anatomopatológico do linfonodo sentinela concordar com os demais linfonodos regionais, excluindo os tumores retais.

Em 2001, os três principais artigos publicados sobre o linfonodo sentinela em câncer gástrico demonstraram as três técnicas de se realizar o procedimento. Hiratsuka e colaboradores (2001), relataram a pesquisa do linfonodo sentinela com a injeção peritumoral de verde de indocianina obtendo-se uma acurácia de 90% em tumores T1 e de 87% em tumores T2. Aikou e colaboradores (2001), apresentaram o método utilizando a combinação do radiofármaco e corante com a localização intra-operatória do linfonodo sentinela em 94% dos casos. Kitagawa e colaboradores (2002) publicaram sua técnica utilizando somente um radiotraçador e com um resultado de 96% de acurácia em predizer as características anatomopatológicas dos demais linfonodos regionais.

A aplicabilidade do linfonodo sentinela em pacientes com câncer gástrico vem sendo amplamente pesquisada nos últimos anos, principalmente nos países asiáticos, com destaque para o Japão, onde a incidência é elevada e há programas para rastreamento da doença. (WANG, SHEN, 2008).

Mochiki e colaboradores avaliaram a possibilidade do conceito do linfonodo sentinela ser aplicado em pacientes com câncer gástrico através da técnica guiada por rádio

fármaco. Pacientes com adenocarcinoma gástrico, sem diagnóstico clínico de comprometimento linfonodal (T1, T2 ou T3N0M0), foram submetidos à gastrectomia e ao mapeamento dos linfonodos sentinelas com tecnécio-99. Depois de localizados, os LSs foram retirados e a gastrectomia parcial ou total foi realizada com dissecação D2. A detecção dos LSs teve sucesso em 96% dos casos. A sensibilidade do estudo foi de 100% para tumores T1, 92% para tumores T2 e 62% para tumores T3. O estudo concluiu que a técnica do LS é reproduzível em pacientes com câncer gástrico precoce (T1). (MOCHIKI, KUWANO, KAMIYAMA, *et al.*, 2006).

Ishizakia e colaboradores demonstraram a possibilidade de identificação dos Linfonodos sentinelas com uso de corante linfático. O estudo foi realizado em pacientes com tumores T1 e T2. Azul de isosulfano foi injetado na região submucosa do sítio tumoral através de um endoscópio e os LSs foram identificados e avaliados quanto à presença ou ausência de metástases.

“Gastrectomia padrão com linfadenectomia D2 foi realizada em todos os pacientes. A identificação do LS teve sucesso em 97% dos casos e a acurácia da detecção de metástases linfonodais foi de 86%”. (ISHIZAKI, KURITA, KUBO, *et al.*, 2006, p. 191).

Hiratsuka e colaboradores realizaram o mapeamento linfático em 74 pacientes com tumores T1 e T2 submetidos à gastrectomia com dissecação linfonodal estendida (linfadenectomia D 2). LSs foram encontrados em 99% dos casos. Em pacientes com tumor T1 a sensibilidade, especificidade, acurácia e VPN foram de 100%. (Hiratsuka, Miyashiro, Ishikawa, *et al.*, 2001).

Boff e colaboradores usaram azul patente para o mapeamento linfático de pacientes com adenocarcinoma gástrico sem evidências pré-operatória de comprometimento linfático. Após coleta dos LS, foi realizada gastrectomia com linfadenectomia D2. A acurácia do LS em prever comprometimento linfonodal foi de 91,6%. (BOFF, SCHIRMER, EDELWEISS, *et al.*, 2007)

Vários estudos usando radio fármaco, corante ou a combinação desses, ratificaram os resultados prévios. O sucesso de detecção dos LSs variou entre 79% a 97%, a

Sensibilidade 87 a 100%, a especificidade 95 a 100%, o valor preditivo positivo 90 a 100% e o valor preditivo negativo 79 a 100%. Todos 16 estudos concluíram que o mapeamento do LS é reproduzível e acurado em predizer comprometimento linfonodal. (AIKOU, HIGASHI, NATSUGOE, *et al.*, 2001).

Morita e colaboradores examinaram todos os linfonodos ressecados dos pacientes com câncer gástrico (T1-T2) que foram submetidos à biópsia do LS e gastrectomia. Exame imuno-histoquímico revelou que metástases, especialmente micrometástases, não foram diagnosticadas em 9% dos casos, porém limitavam-se às estações às quais os LS pertenciam. A partir desses dados, os autores consideraram aceitável limitar a dissecação linfonodal aos sítios aos quais pertencem o LS positivo. (MORITA, TSUDA, ICHIKURA, *et al.* 2007).

Alguns cirurgiões estão realizando cirurgias guiadas por LS em tumores precoces (T1). Pacientes com metástases nos LSs são submetidos à gastrectomia D2 e, em casos de LS negativo, é realizada uma cirurgia menos extensa, com preservação do piloro e vago. Wang e colaboradores 30 publicaram resultados preliminares de estudo com ressecção laparoscópica local guiada por LS. Pacientes com tumores T1N0M0 com LS negativo foram submetidos à ressecção laparoscópica limitada. Todos os pacientes apresentaram LS negativo para metástases no exame de congelação e nenhum paciente foi submetido à ressecção estendida.

Ichikura e colaboradores também avaliaram a gastrectomia limitada guiada por LS em pacientes com câncer gástrico precoce. Pacientes com LS negativo para metástases foram submetidos à dissecação linfonodal das estações às quais os LSs pertenciam. Nenhum dos pacientes com cirurgia limitada apresentou metástases linfonodais e sobreviveram sem evidência de recorrência. A média de área de estômago ressecado foi significativamente menor do que o procedimento padrão (92 ± 50 versus 189 ± 64 cm², $p < 0,001$). O estudo concluiu que a cirurgia com gastrectomia limitada associada à biópsia do LS foi considerada segura e aceitável em pacientes com câncer gástrico precoce (T1N0M0). (ICHIKURA, SUGASAWA, SAKAMOTO, *et al.*, 2009)

As três maneiras para se realizar a pesquisa do linfonodo sentinela em câncer gástrico são: o corante isolado, o radiotraçador isolado e a combinação dos dois métodos.

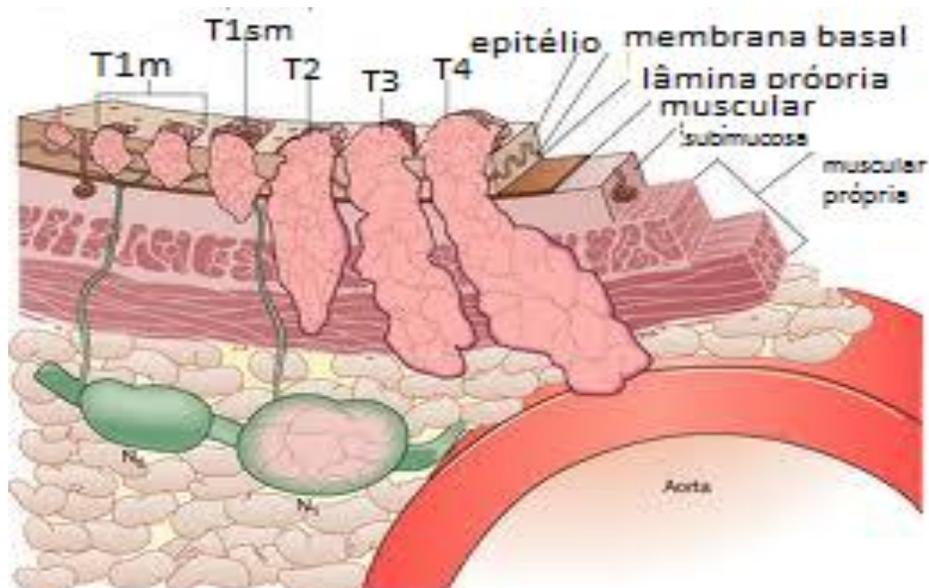
A principal indicação do linfonodo sentinela em câncer gástrico parece ser em tumores precoces (T1), devido as baixas probabilidades de metástases para linfonodos. No entanto, nenhuma publicação relata restrição do seu uso em tumores avançados (T2, T3).

A biópsia do LS mostra - se altamente reproduzível e promissora no tratamento dos pacientes com câncer gástrico precoce. Há necessidade de aprimoramento da técnica e realização de novos estudos com maior número de pacientes a fim de consolidar o seu benefício.

No presente estudo foi possível verificar em 100% (15/15) dos cães pesquisados os linfonodos sentinelas. O método escolhido foi a marcação tanto com o corante azul como com o tecnécio, ambos são usados frequentemente em pesquisa de LS em melanoma e câncer de mama.

Os procedimentos endoscópicos foram facilmente exequíveis. Primeiramente pela presença de uma anestesista veterinária que induziu o cão a uma anestesia geral. Depois, pela semelhança anatômica entre os tratos digestivos altos do ser humano e do cão, por estar o pesquisador familiarizado com o primeiro. O aparelho utilizado na endoscopia digestiva alta foi um fibroendoscópico em bom estado de utilização, disponível apenas para experimentos. Em todos os ensaios podemos contar com o cateter injetor endoscópico que, por apresentar uma agulha na ponta de 25G de diâmetro e 6mm de comprimento, permitiu a infusão de substâncias na camada submucosa do antro dos animais.

O interesse deste trabalho foi criar um modelo experimental em animal para que, em laboratório, fosse possível provar e demonstrar através da endoscopia digestiva alta a pesquisa do LS no estômago. Optou-se em estudar o antro (pequena curvatura) por ser esta região a de maior incidência de neoplasia maligna em humanos (56 a 60 %). Nas maioria dos trabalhos nacionais e internacionais sobre o assunto, a marcação com o corante e o tecnécio foi feito diretamente na camada serosa do estômago através do procedimento cirúrgico. Ora sabemos que a disseminação linfática das neoplasias obedecem uma direção centrípeta, ou seja, das camadas superficiais (mucosa e submucosa) para as camadas mais externas (Figura 22). Neste contexto, vem muito a contribuir a marcação endoscópica de tais lesões, visto ser possível abordar as camadas mucosa e submucosa.



Fonte: www.misodor.com

Figura 22 - Modelo Esquemático associando a infiltração tumoral a possibilidade de invasão linfática.

Em 2009, Gotoda *et al.* citaram que, nas grandes séries de casos publicadas em revistas japonesas, a incidência de metástases nodais no câncer mucoso (T1m) era cerca de 2,2%, já os tumores que invadiam a submucosa (T1sm) essa incidência subia para 20,2%. Já Shimada *et al* em 2001 chegou a incidência de 2,5% nos tumores T1m e cerca de 17,2% nos tumores T1sm. No presente trabalho, tanto o corante azul patente como também o tecnécio foi injetado diretamente na camada submucosa do antro gástrico dos animais. Dessa forma, procurou-se atingir a primeira camada da parede gástrica que contém uma rica drenagem linfática.

O número médio de LS foi de 2,0 por cão, número semelhante ao da maioria dos estudos que utilizaram o corante. (KITAGAWA, FUJII, MUKAI, KUBOTA, OTANI, KITAJIMA, 2002). O emprego exclusivo do corante ou o dois métodos associados demonstrou ser adequado em várias publicações. (HIRATSUKA, MIYASHIRO, ISHIKAWA,

FURUKAWA, MOTOMURA, OHIGASHI *et al.*, 2001). Neste estudo, foram utilizados os dois métodos: o radiofármaco e o corante.

A visualização dos **LS** ocorreu facilmente. O tempo determinado de 10 minutos, o qual foi colocado pelos autores, demonstrou ser adequado. Este tempo baseou-se primordialmente no trabalho desenvolvido anteriormente no mesmo laboratório em que a infusão do corante era por meio cirúrgico (MELO, PORTO, 2010). Mediante a observação do trabalho citado, atentamos que a maioria dos LSs se coravam após 10 minutos da infusão do corante azul patente na camada serosa dos cães. Como as referidas substâncias foram injetadas na camada submucosa do antro gástrico, convencionou-se, então, utilizar este período de tempo como ponto de partida para a visualização mais apurada do LS. Na maioria dos cães, o tempo de 10 minutos foi suficiente para visualizar os linfonodos corados. A cor azul do corante é excelente porque contrasta com a cavidade abdominal e seus órgãos, apenas podendo causar confusão com veias muito próximas a linfonodos sentinelas de pequenas dimensões.

A visualização de trajetos linfáticos e linfonodos corados foram adequados em nossos animais, demonstrando que o corante azul patente é adequado para pesquisa do LS em animais. Pode-se visualizar facilmente trajetos linfáticos e os linfonodos sentinelas como abaixo. (Figura 23).

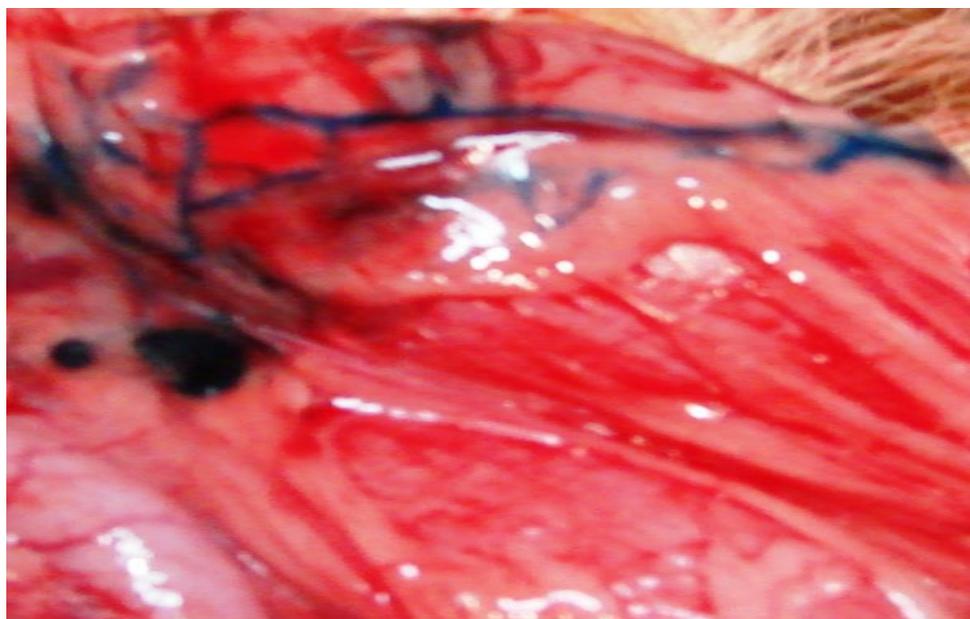


Figura 23. – Visualização de trajeto linfático e presença de LS em pequena curvatura do antro gástrico.

Esses dados vieram ao encontro da ideia de termos um método pouco invasivo, com grande eficácia e de poder estadiar adequadamente os pacientes com câncer gástrico. Em outros tumores, como o câncer de mama e melanoma, o LS tornou-se um ótimo método de avaliar metástases linfonodais regionais e prevenir linfadenectomias desnecessárias. (BALCH & LANGE, 2001)

A análise do ^{99m}Tc , injetado também na camada submucosa do antro gástrico do animal, foi realizada de modo semelhante aos diversos estudos, utilizando-se sempre o aparelho Gamma Probe. Este aparelho permitiu detectar LS com alta captação de material radioativo “pontos quentes”. Por ser uma substância radioativa, o ^{99m}Tc exigia preparo específico e transporte especializado de uma Clínica de Medicina Nuclear. A pesquisa com o azul patente mostrou-se, por isso, mais prática e de um custo inferior.

Balch e Lange (2001) descreveram as principais características que os LS deveriam apresentar:

- O linfonodo sentinela deve proporcionar uma via minimamente invasiva para detectar metástase linfonodais, definindo o grupo de pacientes com linfonodos negativos e poupando-os de linfadenectomias;
- Deve proporcionar um reconhecimento precoce de metástases comparado com exames clínicos e radiológicos, e com isso proporcionar linfadenectomias com pequeno volume de doença;
- Deve ser um método que promova uma melhor acurácia do estadiamento, porque pode detectar linfonodos sentinelas fora das áreas de drenagens convencionais e melhor avaliação de micrometástases;
- Deve, por isso, melhorar a acurácia, a interpretação e a comparabilidade entre estudos;

- Deve também ser um uma poderosa ferramenta para examinarmos a biologia das metástases linfáticas.

Em 2002, Kitagawa Y e colaboradores comentou sobre a publicação de McDonald JS e colaboradores que demonstrou que a linfanedectomia tipo D2 não é um procedimento realizado com frequência nos Estados Unidos. Este estudo apresentou uma frequência elevada de gastrectomias sem linfanedectomias, e isto pode revelar, subjetivamente, que os cirurgiões americanos não realizam linfanedectomias rotineiramente no câncer gástrico. Estes resultados servem para estimular o desenvolvimento de técnicas menos invasivas de estadiamento e tratamento. O LS poderá ser o método de estadiamento adequado para tumores gástricos por ser de fácil realização e com resultados adequados.

Talvez o grande papel do LS em tumores precoces onde as possibilidades de metástases são menores e bem conhecidas. Pacientes portadores deste tipo de tumor poderão ser poupados de extensas linfadectomias quando linfonodos sentinelas não evidenciarem metástases, diminuindo a morbidade e mortalidade que existe hoje nestes procedimentos.

Como verificamos os procedimentos minimamente invasivos estão em ascensão na medicina moderna. A ressecção endoscópica de tumores superficiais tem demonstrado a mesma possibilidade de cura que a cirurgia convencional com índices menores de complicações gerais (ONO H, KONDO H, GOTODA T *et al*, 2001). Nas ressecções endoscópicas da mucosa e/ou da submucosa das lesões gástricas não é possível predizer com absoluta certeza a inexistência de metástases linfonodais. A identificação do LS, nestes casos, poderia propiciar a complementação do tratamento com a linfanedectomia associada. A própria videolaparoscopia como método cirúrgico tem demonstrado ser adequada para o tratamento do câncer gástrico (DANNY ROSIN, YURI GOLDES, OLDED ZMORA, 2009). O LS poderá ser uma contribuição valiosa para auxiliar na ressecção linfonodal desses procedimentos minimamente invasivos, onde tumores com baixo potencial de metástases linfonodais poderiam receber apenas a ressecção do tumor e a pesquisa do LS.

Embora há várias questões há serem resolvidas, este novo procedimento tem o potencial para melhorar o controle de qualidade no tratamento do câncer gástrico. Ensaios

clínicos bem desenhados de mapeamento linfático para o câncer gástrico será essencial para determinar se esta técnica é amplamente aplicável na gestão destes tumores. A detecção laparoscópica dos LSs no câncer gástrico pode ampliar as indicações da cirurgia minimamente invasiva, tal como a ressecção limitada laparoscópica do estômago ou a ressecção endoscópica de tumores precoces.

5 CONCLUSÃO

- 1- A endoscopia digestiva alta é um método adequado para a pesquisa do linfonodo sentinela gástrico no estômago do cão.
- 2- O tecnécio (^{99m}Tc) e o corante vital – azul patente V Guebert 2,5% são eficientes como marcadores do linfonodo sentinela gástrico no modelo animal.

REFERÊNCIAS

- AIKOU T.; HIGASHI H.; NATSUGOE S. *Can sentinel node navigation surgery reduce the extent of lymph node dissection in gastric cancer?* Ann Surg Oncol, 2001, p. 90-93;
- AIKOU T; KITAGAWA Y; KITAJIMA M. *Sentinel lymph node mapping with gast rointestinal cancer.* Cancer Metastasis, 2006, p. 269-277;
- ALEXANDROV V.A. *Uterine, vaginal and mammary tumours induce by nitrosoureas in pregnant rats.* Nature, 1969, p. 1064–1065;
- ALEXANDROV V. A. *Uterine, vaginal and mammary tumours induce by nitrosoureas in pregnant rats.* Nature 1969; 222:1064 – 1065;
- AMERICAN CANCER SOCIETY. Disponível em: www.cancer.org. Acesso em: 19/11/2013.
- BALCH, C.M.; LANGE, J.R. *Lymphatic Mapping and Sentinel Node Lymphadenectomy for Cancer: An Overview.* Ann Surg Oncol 2001, 8(9s)1-4;
- BENETH, L.R.; LAGO, G. *Cutaneous Lymphocintigraf in malignant melanoma,* 2002;
- BY COURTNEY M.; TOWNSEND, J. R.; DANIEL, B. R.; B. MARK, E.; KENNETH L. M. *The Biological Basis of Modern Surgical Practice.* Saunders, 2012;
- BOFF M.F.; SCHIRMER C.C.; EDELWEISS M.I.; at all. *Sentinel lymph node mapping in gastric cancer using patent blue dye.* Rev Col Bras Cir, 2007, p. 367-373;
- BONENKAMP, J.J.; HERMANS, J. SASAKO, M.; VAN DER VELDE, C.J. *Extended lymph – node dissection for gastric câncer.* N. Engl J. Med, 1999;
- BORMANN, R.; *Geschwulste des magens und duodenum.* In: Henke F.; Lubarch, O. *Handuch der speziellen pathologischen anatomic und histologie.* Berlin: Spinger-Verlag, 1926;
- BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE (Secretaria de Atenção a Saúde/Instituto Nacional do Cancer/Coordenação de Prevenção e Vigilância). *Estimativa 2012. Incidência de Cancer no Brasil.* Rio de Janeiro: INCA 2012;
- BRENNAN, M.F.; KARPEH, M.S. *Surgery of gastric câncer: the American view.* Seminars in oncology, 1996;
- CABANAS, R.M. *An approach for the treatment of penile carcinoma.* Cancer 1977;39:456-66;
- CHEN LI; KIM S.; LAI J. F. et al. *Solitary lymph node metastasis in gastric cancer.* J Gastrointest Surg 2008; 12 (3):550-554;
- CHO J. Y.; KIM Y. S.; JUNG I. S.; et all. *Controversy concerning the cut off value for depth of submucosal invasion after endoscopy mucosal resection of early gastric cancer.* Endoscopy 2006;38:429-30;
- CHOI, H.; KIM, Y.; KIM, Y.H. *Occurrence and prognostic implications of micrometastasis in lymph node from patients with submucosal gastric câncer.* Ann Surg Oncol, 2001;

COHEN, M.M.; ZOETER, A.; LOAR, C. Survival Following Surgical Treatment of Gastric Cancer. *Surg Endosc* 8:862-66,1994;

CUSCHIERI A.; WEEDEN S.; FIELDING J.; et al. *Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long -term results of the MRC randomized surgical trial.* *Br J Cancer* 1999; 79:1522 – 1530;

CUSHIERI A.; FAYERS P.; FIELDING J.; et al. *Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer:preliminary results of the MRCrandomized controlled surgical trial.* *Lancet* 1996;347:995-999;

DENT D.M.; MADDEN M.V.; PRICE S.K. *Randomized comparison of R1 and R2 gastrectomy for gastric carcinoma.* *Br J Surg* 1988; 75:110-116.

DEYHLE, P. LARGIADER H. *Endoscopy snare ectomy of na early gastric câncer – a therapeutic method.* *Endoscopy* 1993;6:195.

DE HULLU, J.A.; DOTING M.E.; PIERS D.A.; et al. Sentinel lymph node indentification with technetium -99m-labeled nanocolloid in squamoso cell cancer of the vulva. *J Nucl Med* 1998; 39:1381-5;

DEVESA, S.S.; BLOT, W.J.; FRAUMENI JR, J.R. Changing Patterns in incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United State. *Cancer* 1998, p. 2049-53;

ECKARDT, V.F.; GIEBLER, W.; KANZLER, G.; REMMELE, W.; BERHARD, A. *Clinical and Morphological Characteristics of Early Gastric Cancer. A Case Control Study.* *Gastroenterology* 98:708-14, 1990;

FENOLIO-PREISER, C.M.; NOFFSINGER, A.E.; BELLI, J. Pathologic and phenotypic features of gastric câncer. *Seminars in oncology*, 1996;

FUCHS, C.S.; MAYER, R.J.; Gastric cancer. *N Engl J Med*, 1995, p. 32-41;

GAMA-RODRIGUES, J. BRESCIANI, C.; MATSUDA, M; BERTEVELLO, P.; SILVA E SOUZA JR. A.; IRYA, A.; PINOTTI, H. *Trends of Distribuion of Early Gastric Cancer of the Stomach Wall. Study of a 104 cases in a 24 years period.* 1st International Gastric Cancer Congress 325-327, 1995. Monduzzi Editora S.p.A. – Bologna (Italy);

GIULIANO, A. E.; KIRGAN D. M.; GUENTHER J.M.; et al. *Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer.* *Ann Surg* 1994;220:391- 401.

GOTODA, T.; KONDO H.; ONO H.; et al. *A new endoscopic mucosal resection (EMR) procedure using na insulation-tipped diathermic (IT) knife for rectal flat lesions.* *Gastrointest Endosc* 1999;50:560-3.

GOTODA, T.; ANTILLON, D.; SAITO, Y; ANTILON, M.R. Meta-analysis and systematic review of colorectal endoscopic mucosal resection. *Word J. Gastroenterol*, 2009 Sep 14;15(34):4273-7;

GOULD, E. A.; WINSHIP, T.; PHILBIN, P. H. *Observations on a “sentinel nod” in cancer of the parotid.* *Cancer* 1960; 13:77-78;

HIRATUSUKA, M.; MIYASHIRO, I.; ISHIKAWA, O.; FURUKAWA, H.; MOTUMURA, K.; OHIGASHI, H. *Application of sentinel node biopsy gastric cancer surgery*. Surgery 2001; 129:335-340;

ICHIKURA, T.; SUGASAWA, H.; SAKAMOTO, N. *Limited gastrectomy with dissection of sentinel node stations for early gastric cancer with negative sentinel node biopsy*. Ann Surg 2009, 249 (6):942-947;

ISHIZAKI M.; KURITA A.; KUBO Y.; et all. *Evaluation of sentinel node identification with isosulfan blue in gastric cancer*. Eur J Surg Oncol 2006; 32(2):191-196.

YANAI, H.; MATSUMOTO, Y.; HARADA, T.; NISHIAKI, M.; TOKIYAMA H.; SHIGEMITSU, T.; TADA, M.; OKITA, K. *Endoscopic Ultrasonography and Endoscopy for Staging Depth of Invasion in Early Gastric Cancer: a Pilot Study*. Gastrointest Endosc 46:212-6, 1997;

YOSHIMORI, M. *Progress in Studies on Early Gastric Cancer in Japan*. Jpn J Clin Oncol 14(2):149-158,1984.

INSTITUTO NACIONAL DO CANCER – INCA. Disponível em: <www2.inca.gov.br>. Acesso em: 28/11/2013;

KAMANGAR F.; DORES G. M. ANDERSON W. F. *Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world*. J Clin Oncol 2006;24(14) :2137-2150;

KATHERINE D CREW; ALFRED I NEUGUT, Department of Medicine and the Herbert Irving Comprehensive Cancer Center, College of Physicians and Surgeons, and the Department of Epidemiology, Mailman School of Public Health, Columbia University, New York, NY 10032, United States;

KELERMAN P.R.; VAN HERLE A.J.; GIULIANO A.J. *Sentinel Lymphadectomy in thyroid malignant neoplasm*. Arch Surg 1998; 133:288-292;

KESHTGAR M.R.; AMIM A. TAYLOR I. et all. *The sentinel node in anal carcinoma*. Eur J. Surg Oncol 2001;27:113-114;

KIM M.C.; KIM H.H.; JUNG G.J.; et all. *Lymphatic mapping and sentinel node biopsy using ^{99m}Tc tin colloid in gastric cancer*. Ann Surg 2004; 239(3):383-387.

KINOSHITA, T.; MARUYAMA, K.; SASAKO, M.; OKAJIMA, K.; *Treatment results of GC patients:Japanese Experience*. In: Gastric Cancer. 1a. edition. 1993:319-339. Springer-Verlag. Hong Kong.

KITAGAWA Y; FUJII H; MUKAI M. et all. *Radio-guided sentinel node detection for gastric cancer*. Br J Surg 2002; 89:604-608;

KETT K.; VARGA G. LUKACS L. *Direct Lymphography of the breast*. Lymphology, 1970; 3:2-12;

KRAG D.N.; WEAVER D. I.; ALEX J. C. *et al*. *Surgical resection and radiolocalization of the sentinel node in breast cancer using a gamma probe*. Surg Oncol 1993; 2:335-339;

- LAMBERT, R. *Endoscopy treatment of esophagogastric tumors*. Endoscopy; 30:80-93, 1998.
- LEE J.H.; RYU K.W.; KIM C.G. et al. *Sentinel node biopsy using dye and isotope double tracers in early gastric cancer*. Ann Surg Oncol 2006;13:1168-1174.
- LITTLE A.G.; DEHOYOS A.; KIRGAM D.M. *Intraoperative Lymphatic mapping for non-small cell lung cancer: the sentinel node technique*. J Thorac Cardiovas S22-24;urg 1999;117:121;
- MACDONAL, J.S.; SMALLEY, S.R.; BENEDETTI, J.; HUNDAHL, A.S.; ESTES, N.C.; STERMMANN, G.N. *Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of stomach or gastroesophageal junction*. N Engl J Med 2001;345:725-30.
- MARUYAMA, K.; SASAKO, M. KINOSHITA, T.; SANO, T.; KATA, I H. Can sentinel node biopsy indicate rational extent of lymphadenectomy in gastric cancer surgery? Fundamental and new information on lymph-node dissection. Langebeckes Arch Surg 1999;384:149-157;
- MARUYAMA, K.; SASAKO, M.; KIMOSHITA, T. Role of systematic extended lymph node dissection, Japanese Experience. Gastric Cancer 1993 Tokio, Springer-Verland.
- MCCULLOCH P.; NITA M.E.; KAZI H. et al. *Extended versus limited lymph nodes dissection technique for adenocarcinoma of stomach*. Cochrane Database Syst Ver 2004.
- MELO, R.M.T.; PINHEIRO ,L. G. P. *Modelo Experimental em Caninos para Pesquisa de Linfonodo Sentinela do Estômago*.2010. 63f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia). Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará.
- MITSURU S.; TAKESHI S.; SEICHIRO Y. et al. *D2 Lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer*. N Engl J Med 2008; 359(5):453-462;
- MESSINA J. L.; REINTGEN D. S.; CRUSE C. W. et al. *Selective lymphadenectomy in patients with merckel cell (cutaneous neuroendocrine) carcinoma*. Ann Surg Oncol 1997;4:389-395;
- MOCHIKI E.; KUWANO H.; KAMIYAMA Y. et al. *Sentinel lymph node mapping with technetium - 99m colloidal rhenium sulfide in patients with gastric carcinoma*. Am J Surg 2006;191 (4):465-469.
- MORITA D.; TSUDA H.; ICHIKURA T. et al. *Analysis of sentinel node involvement in gastric cancer*. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:1046-1052;
- MORTON D. L.; WEN D. R.; WONG J. H.; ECONOMOU J. S.; CAGLE L. A.; STORM F. K. et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch. Surg 1992; 127:393:99;
- MITSUNAGA A. et al. Difference between mucosa and submucosal gastric cancer on endoscopic diagnosis. *Stomach and intestine* 1992;27:1151-66. (In Japanese with English abstract);
- MITSURU S.; TAKESHI S.; SEICHIRO Y. et al. *D2 Lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer*. N Engl J Med 2008; 359(5):453-462

- NAKAJO, A.; NATSUGOE, S.; ISHIGAMI, S. Detection and prediction of micrometastasis in the lymph node of patients with pN0 gastric cancer. *Ann Surg Oncol*, 2001;
- NATIONAL CANCER CENTER. *All Activities for Cancer Patients*. Disponível em: <<http://www.ncc.go.jp/en/>>. Acesso em: 23/11/2013.
- OGURO Y.; FUKOTOMI H.; SUZUKI S. et al. *Experience of polypectomy for elevated early gastric cancer*. *Program Dig Endoscopy* 1979;5:77-80.
- ONO H.; KONDO H.; GOTODA T. Endoscopy mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut* 2001; 48:225-9;
- PARK S.R.; LEE J.S.; KIM C.G. *Endoscopic ultrasound and computed tomography in restaging and predicting prognostic after neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer*. *Cancer* 2008;112:2368-2376.
- PARK D.J.; LEE H.J. *Sentinel node biopsy for cT1 e cT2a gastric cancer*. *EJSO* 2006; 32:48-54.
- PARK S.R.; LEE J.S.; KIM C.G. *Endoscopic ultrasound and computed tomography in restaging and predicting prognostic after neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer*. *Cancer* 2008;112:2368-2376.
- PARKIN, D.M.; PISANI, P.; FERLAY, J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 1999;
- ROSCH T.; SARBIA M.; SCHUMACHER B. et al. *Attempted endoscopic en bloc resection of mucosal and submucosal tumors using insulated-tip knives: a pilot series (including videos)*. *Endoscopy* 2004;36:788-801.
- REMBACKEN B.; GOTODA T. et al. Endoscopy mucosal resection. *Endoscopy* 2001; 33:709-18;
- ROBERTSON C.S.; CHUNG S.C.; WOODS S.D. et al. *A prospective randomized trial comparing R1 subtotal gastrectomy with R3 total gastrectomy for antral cancer*. *Ann Surg* 1994;220:176-182.
- RODA R. e ALBUQUERQUE W. Variantes Técnicas das Polipectomias e Musoetemias, Dissecção Endoscópica da Sbmucosa, Ressecções Trasmurais. In: *SOBED – Endoscopia gastroentestinal terapêutica*. Tecmedd: São Paulo, 2007, p. 566 – 576;
- SAHA S.; NORA D. WONG J. H.; WEISE D. *Sentinel lymph node mapping in colorectal cancer - a review*. *Surg Clin North Am* 2000; 80:1811-19;
- SANO, T.; KOBORI, O; MUTO, T. *Lymph nodes metastasis from early gastric cancer: endoscopic resection of tumor*. *Br J Surg*; 79:241-244,1992;
- SETO Y.; SHIMOYAMA S.; KITAYAMA J. et al. *Lymph node metastasis and preoperative diagnosis of depth of invasion in early gastric cancer*. *Gastric Cancer* 2001; 4:34-38.
- SOBED – *Endoscopia Digestiva Diagnóstica e Terapêutica*. Editora Revinter: Rio de Janeiro, 2005.
- SOBIN, L.H.; WITTENKIND, C.H. *UICC TNN Classification of malignant tumors*. Wiley-Liss, Nova York, 2003;

SUE – LING, H. M.; JOHNSTON, D.; MARTIN, I. G. et al. *Gastric cancer: a curable disease in Britain*. *BMJ* 1993; 307:591 - 596.

TADA, M.; KURAKAMI, A.; KARITA, M. Endoscopic resection of early gastric cancer. *Endoscopy* 1993;25:445-50;

TASAKA, S. The survey of early gastric carcinoma. *Gastroenterol Endosc* 1962;4:4 (In Japanese with English abstract).

TSIOULIAS G.J.; WOOD T.F.; MORTON D.L.; BILCHICKA.J. *Lymphatic mapping and focused analysis of sentinel lymph nodes upstage gastrointestinal neoplasms*. *Arch Surg* 2000;135:926-932;

UENOSOMO Y.; NATSUGOE S.; EHI K. et al. *Detection of sentinel nodes and micrometastases using radioisotope navigation and immunohistochemistry in patients with gastric cancer*. *Br J Surg* 2005; 92(7):886-889.

WALLACE, M.H.; PHILILIPS, R.K. Upper gastrointestinal disease in patients with familial adenomatous polyposis. *Br J. Surg*, 1998.

WANEBO H.J.; KENNEDY B.J.; WINCHESTER D.P., et al. *Gastric carcinoma: does lymphnode dissection alter survival?* *J Am Coll Surg* 1996;183:616-624.

WANEBO, H.J.; KENNEDY, B.J.; CHMIEL, J.; STEELE, G. Cancer of the stomach: a patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg*, 1993.

WANG L. B.; SHEN J. G.; DONG F.L. *Laparoscopic local resection based on sentinel node evaluation for early gastric cancer: a preliminary report*. *J Gastrointest Surg* 2008; 12 (8) :1359-1363

WAWROSCHECK F.; WECKERMANN D. The sentinel lymph node concept in prostate cancer – first results of gamma probe-guided sentinel lymph node indentification. *Eur Urol* 1999; 36:595-600;

WRIGHT, P.A.; WILLIAMS, G.T. Molecular Biology and gastric carcinoma. *Gut*, 1993;

YAMAO T.; SHRIOAO K.; ONO H. et al. Risk factors for lymph node metastasis from intramucosal gastric carcinoma. *Cancer* 1996; 77:602-6;

YANAI H.; OKITA K. *Endoscopy ultrasonography end endoscopy for staging of dpth of invasion in early gastric cancer. A prospective blind suty*. *Endoscopy* 1998;30(suppl1):A63.

YASUDA, K.; ADACHI, Y.; SHIRAIISHI, N. Prognostic effect of lymph node micrometastasis in patients with histologically node-negative gastric câncer. *Ann Surg Oncol*, 2002;

ZULFIKAROGLU B.; KOC M.; OZMEN M. et al. *Intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy using radioactive tracer in gastric cancer*. *Surgery* 2005; 138(5):899 – 904.

APÊNDICE

LABORATÓRIO DE CIRURGIA EXPERIMENTAL
 PROF. SAUL GOLDENBERG
 CIRURGIA RAGIOGUIADA E LINFONOFO SENTINELA

PESQUISA DE LINFONODO SENTINELA NO ANTRO DA CADELA

Animal 01 / Peso 11kg / Data 15/01/2013

RÁDIO (radioisótopo) 99mTc	– TRAÇADOR (colóide) Fitato	DOSE 0,5 Ci em 0,2 ml (Milicurie)	ATIVIDADE 19 MBq (Mega Becquerel)
----------------------------------	-----------------------------------	---	---

*OBSERVAÇÃO DO NÚMERO DE CONTAGEM RADIOATIVA POR MINUTO (TELA) NA
 DETECÇÃO INTRA-OPERATÓRIA RAGIOGUIADA DO LS COM A SONDA GAMA-PROBE*

	<i>10 minutos</i>	<i>20 minutos</i>	<i>30 minutos</i>
1.PC	1450	1300	1700
2.IP	2210	1630	1578
SÍTIO (ANTRO)	IMENSURÁVEL	IM	IM

CORANTE VITAL - AZUL PATENTE V Volume – 05 ml
--

*OBSERVAÇÃO MICROSCÓPICA E PROGRESSIVA DO TINGIMENTO
 DA CADEIA LINFÁTICA E DO LS*

	<i>10 minutos</i>	<i>20 minutos</i>	<i>30 minutos</i>
1. PC	CORADOS	CORADOS	CORADOS
2. IP	CORADOS	CORADOS	CORADOS
SÍTIO (ANTRO)	CANALÍCULOS	IDEM	IDEM

CONCLUSÃO – CAPITAÇÃO E COLORAÇÃO DO LS (IN VIVO)

<i>ANÁLISE FINAL <u>LS</u></i>	<i>9mTc - Tecnécio</i>	<i>Azul Patente V</i>
1.PC	1235	CORADO
2.IP	1645	CORADO
SÍTIO (ANTRO)	4356	CANALÍCULOS DEFINIDOS

CONCLUSÃO – CAPITAÇÃO E COLORAÇÃO DO LS (EX VIVO)

<i>ANÁLISE FINAL <u>LS</u></i>	<i>9mTc – Tecnécio</i>	<i>Azul Patente V</i>
1. PC	1120	CORADO
2. IP	1280	CORADO

PC – Linfonodo Perigástrico da pequena curvatura do estômago
 IP – Linfonodo Infrapilórico

LABORATÓRIO DE CIRURGIA EXPERIMENTAL
 PROF. SAUL GOLDENBERG
 CIRURGIA RAGIOGUIADA E LINFONOFO SENTINELA

PESQUISA DE LINFONODO SENTINELA NO ANTRO DA CADELA

Animal 02 / Peso 12, 5kg/ Data 19/01/2013

RÁDIO (radioisótopo) 99mTc	– TRAÇADOR (colóide) Fitato	DOSE 0,5 Ci em 0,2 ml (Milicurie)	ATIVIDADE 19 MBq (Mega Becquerel)
----------------------------------	--------------------------------------	---	---

*OBSERVAÇÃO DO NÚMERO DE CONTAGEM RADIATIVA POR MINUTO (TELA) NA DETECÇÃO
 INTRA-OPERATÓRIA RADIOGUIADA DO LS COM A SONDA GAMA-PROBE*

1.PC	1875	1100	900
2.IP	2467	1200	1340
SÍTIO (ANTRO)	IMENSURÁVEL	IM	

CORANTE VITAL - AZUL PATENTE V Volume – 05 ml
--

*OBSERVAÇÃO MICROSCÓPICA E PROGRESSIVA DO TINGIMENTO
 DA CADEIA LINFÁTICA E DO LS*

	<i>10 minutos</i>	<i>20 minutos</i>	<i>30 minutos</i>
1.PC	CORADO	CORADO	IDEM
2.IP	CORADO	CORADO	IDEM
SÍTIO (ANTRO)	CANALÍCULOS	IDEM	IDEM

CONCLUSÃO – CAPTAÇÃO E COLORAÇÃO DO LS (IN VIVO)

<i>ANÁLISE FINAL <u>LS</u></i>	<i>9mTc - Tecnécio</i>	<i>Azul Patente V</i>
1.PC	1235	CORADO
2.IP	1645	CORADO
SÍTIO (ANTRO)	4356	CANALÍCULOS DEFINIDOS

CONCLUSÃO – CAPTAÇÃO E COLORAÇÃO DO LS (EX VIVO)

<i>ANÁLISE FINAL <u>LS</u></i>	<i>9mTc – Tecnécio</i>	<i>Azul Patente V</i>
1.PC	1120	CORADO
2.IP	1280	CORADO

LABORATÓRIO DE CIRURGIA EXPERIMENTAL
 PROF. SAUL GOLDENBERG
 CIRURGIA RAGIOGUIADA E LINFONOFO SENTINELA

PESQUISA DE LINFONODO SENTINELA NO ANTRO DA CADELA

Animal 03 / Peso 09kg / Data 22/01/2013

RÁDIO (radioisótopo) 99mTc	- TRAÇADOR (colóide) Fitato	DOSE 0,5 Ci em 0,2 ml (Milicurie)	ATIVIDADE 19 MBq (Mega Becquerel)
----------------------------------	-----------------------------------	---	---

*OBSERVAÇÃO DO NÚMERO DE CONTAGEM RADIATIVA POR MINUTO (TELA) NA DETECÇÃO
 INTRA-OPERATÓRIA RADIOGUIADA DO LS COM A SONDA GAMA-PROBE*

	<i>10 minutos</i>	<i>20 minutos</i>	<i>30 minutos</i>
1.PC	-	-	-
2.IP	2467	1200	987
SÍTIO (ANTRO)	IMENSURÁVEL	IM	12400

CORANTE VITAL - AZUL PATENTE V Volume – 05 ml
--

*OBSERVAÇÃO MICROSCÓPICA E PROGRESSIVA DO TINGIMENTO
 DA CADEIA LINFÁTICA E DO LS*

	<i>10 minutos</i>	<i>20 minutos</i>	<i>30 minutos</i>
1.PC	CORANDO	CORADO	IDEM
2.IP	CORADO	CORADO	IDEM
SÍTIO (ANTRO)	CANALÍCULOS	IDEM	IDEM

CONCLUSÃO – CAPTAÇÃO E COLORAÇÃO DO LS (IN VIVO)

<i>ANÁLISE FINAL <u>LS</u></i>	<i>9mTc - Tecnécio</i>	<i>Azul Patente V</i>
1.PC	NÃO	CORADO
2.IP	498	CORADO
SÍTIO (ANTRO)	8700	CANALÍCULOS DEFINIDOS

CONCLUSÃO – CAPTAÇÃO E COLORAÇÃO DO LS (EX VIVO)

<i>ANÁLISE FINAL <u>LS</u></i>	<i>9mTc – Tecnécio</i>	<i>Azul Patente V</i>
1.PC	NÃO	CORADO
2.IP	458	CORADO

LABORATÓRIO DE CIRURGIA EXPERIMENTAL
 PROF. SAUL GOLDENBERG
 CIRURGIA RAGIOGUIADA E LINFONOFO SENTINELA

PESQUISA DE LINFONODO SENTINELA NO ANTRO DA CADELA

Animal 04 / Peso 10kg / Data 29/01/2013

RÁDIO (radioisótopo) 99mTc	– TRAÇADOR (colóide) Fitato	DOSE 0,5 Ci em 0,2 ml (Milicurie)	ATIVIDADE 19 MBq (Mega Becquerel)
----------------------------------	--------------------------------------	---	---

*OBSERVAÇÃO DO NÚMERO DE CONTAGEM RADIATIVA POR MINUTO (TELA) NA DETECÇÃO
 INTRA-OPERATÓRIA RADIOGUIADA DO LS COM A SONDA GAMA-PROBE*

	<i>10 minutos</i>	<i>20 minutos</i>	<i>30 minutos</i>
1.PC	750	1115	1112
2.IP	940	1043	1450
SÍTIO (ANTRO)	IMENSURÁVEL	IM	IM

CORANTE VITAL - AZUL PATENTE V Volume – 05 ml
--

*OBSERVAÇÃO MICROSCÓPICA E PROGRESSIVA DO TINGIMENTO
 DA CADEIA LINFÁTICA E DO LS*

	<i>10 minutos</i>	<i>20 minutos</i>	<i>30 minutos</i>
1.PC	CORADO	CORADO	CORADO
2.IP	CORADO	CORADO	CORADO
SÍTIO (ANTRO)	CANALÍCULOS	IDEM	MAIS ACENTUADO

CONCLUSÃO – CAPTAÇÃO E COLORAÇÃO DO LS (IN VIVO)

<i>ANÁLISE FINAL <u>LS</u></i>	<i>9mTc - Tecnécio</i>	<i>Azul Patente V</i>
1.PC	2200	CORADO
2.IP	498	CORADO
SÍTIO (ANTRO)	8700	CANALÍCULOS DEFINIDOS

CONCLUSÃO – CAPTAÇÃO E COLORAÇÃO DO LS (EX VIVO)

<i>ANÁLISE FINAL <u>LS</u></i>	<i>9mTc – Tecnécio</i>	<i>Azul Patente V</i>
1.PC	1060	CORADO
2.IP	1550	CORADO

LABORATÓRIO DE CIRURGIA EXPERIMENTAL
 PROF. SAUL GOLDENBERG
 CIRURGIA RAGIOGUIADA E LINFONOFO SENTINELA

PESQUISA DE LINFONODO SENTINELA NO ANTRO DA CADELA

Animal 05 / Peso 11kg / Data 19/03/2013

RÁDIO (radioisótopo) 99mTc	- TRAÇADOR (colóide) Fitato	DOSE 0,5 Ci em 0,2 ml (Milicurie)	ATIVIDADE 19 MBq (Mega Becquerel)
----------------------------------	-----------------------------------	---	---

*OBSERVAÇÃO DO NÚMERO DE CONTAGEM RADIATIVA POR MINUTO (TELA) NA DETECÇÃO
 INTRA-OPERATÓRIA RADIOGUIADA DO LS COM A SONDA GAMA-PROBE*

	<i>10 minutos</i>	<i>15 minutos</i>	<i>20 minutos</i>
1.PC	-	-	-
2.IP	498	167	467
SÍTIO (ANTRO)	8700	1400	899

CORANTE VITAL - AZUL PATENTE V Volume – 05 ml
--

*OBSERVAÇÃO MICROSCÓPICA E PROGRESSIVA DO TINGIMENTO
 DA CADEIA LINFÁTICA E DO LS*

	<i>10 minutos</i>	<i>20 minutos</i>	<i>30 minutos</i>
1.PC	CORADO	CORADO	CORADO
2.IP	CORADO	CORADO	CORADO
SÍTIO (ANTRO)	CANALÍCULOS CORADOS	IDEM	MAIS ACENTUADO

CONCLUSÃO – CAPITAÇÃO E COLORAÇÃO DO LS (IN VIVO)

<i>ANÁLISE FINAL <u>LS</u></i>	<i>9mTc - Tecnécio</i>	<i>Azul Patente V</i>
1.PC	NADA	CORADO
2.IP	878	CORADO
SÍTIO (ANTRO)	1020	CANALÍCULOS DEFINIDOS

CONCLUSÃO – CAPTAÇÃO E COLORAÇÃO DO LS (EX VIVO)

<i>ANÁLISE FINAL <u>LS</u></i>	<i>9mTc – Tecnécio</i>	<i>Azul Patente V</i>
1.PC	NADA	NÃO
2.IP	324	CORADO

LABORATÓRIO DE CIRURGIA EXPERIMENTAL
 PROF. SAUL GOLDENBERG
 CIRURGIA RAGIOGUIADA E LINFONOFO SENTINELA

PESQUISA DE LINFONODO SENTINELA NO ANTRO DA CADELA

Animal 06 / Peso 9kg/ Data 30/03/2013

RÁDIO (radioisótopo) 99mTc	– TRAÇADOR (colóide) Fitato	DOSE 0,5 Ci em 0,2 ml (Milicurie)	ATIVIDADE 19 MBq (Mega Becquerel)
----------------------------------	--------------------------------------	---	---

*OBSERVAÇÃO DO NÚMERO DE CONTAGEM RADIATIVA POR MINUTO (TELA) NA DETECÇÃO
 INTRA-OPERATÓRIA RADIOGUIADA DO LS COM A SONDA GAMA-PROBE*

	<i>10 minutos</i>	<i>20 minutos</i>	<i>30 minutos</i>
1.PC	945	766	900
2.IP	332	134	572
SÍTIO (ANTRO)	1340	566	780

CORANTE VITAL - AZUL PATENTE V Volume – 05ml

*OBSERVAÇÃO MICROSCÓPICA E PROGRESSIVA DO TINGIMENTO
 DA CADEIA LINFÁTICA E DO LS*

	<i>10 minutos</i>	<i>20 minutos</i>	<i>30 minutos</i>
1.PC	CORADO	CORADO	CORADO
2.IP	NADA	NADA	NADA
SÍTIO (ANTRO)	CANALÍCULOS CORADOS	IDEM	IDEM

CONCLUSÃO – CAPITAÇÃO E COLORAÇÃO DO LS (IN VIVO)

<i>ANÁLISE FINAL <u>LS</u></i>	<i>9mTc - Tecnécio</i>	<i>Azul Patente V</i>
1.PC	122	DESAPARECEU
2.IP	300	DESAPARECEU
SÍTIO (ANTRO)	402	CANALÍCULOS DEFINIDOS

CONCLUSÃO – CAPTAÇÃO E COLORAÇÃO DO LS (EX VIVO)

<i>ANÁLISE FINAL <u>LS</u></i>	<i>9mTc - Tecnécio</i>	<i>Azul Patente V</i>
1.PC	NADA	NÃO
2.IP	98	NÃO

LABORATÓRIO DE CIRURGIA EXPERIMENTAL
 PROF. SAUL GOLDENBERG
 CIRURGIA RAGIOGUIADA E LINFONOFO SENTINELA

PESQUISA DE LINFONODO SENTINELA NO ANTRO DA CADELA

Animal 07 / Peso 12kg / Data 21/05/2013

RÁDIO (radioisótopo) 99mTc	- TRAÇADOR (colóide) Fitato	DOSE 0,5 Ci em 0,2 ml (Milicurie)	ATIVIDADE 19 MBq (Mega Becquerel)
----------------------------------	-----------------------------------	---	---

*OBSERVAÇÃO DO NÚMERO DE CONTAGEM RADIATIVA POR MINUTO (TELA) NA DETECÇÃO
 INTRA-OPERATÓRIA RADIOGUIADA DO LS COM A SONDA GAMA-PROBE*

	<i>10 minutos</i>	<i>20 minutos</i>	<i>30 minutos</i>
1.PC	567	74	56
2.IP	-	-	-
SÍTIO (ANTRO)	6200	578	790

CORANTE VITAL - AZUL PATENTE V Volume – 05 ml
--

*OBSERVAÇÃO MICROSCÓPICA E PROGRESSIVA DO TINGIMENTO
 DA CADEIA LINFÁTICA E DO LS*

	<i>10 minutos</i>	<i>20 minutos</i>	<i>30 minutos</i>
1.PC	NADA	NADA	NADA
2.IP	CORADO	CORADO	CORADO
SÍTIO (ANTRO)	CANALÍCULOS CORADOS	IDEM	IDEM

CONCLUSÃO – CAPITAÇÃO E COLORAÇÃO DO LS (IN VIVO)

<i>ANÁLISE FINAL <u>LS</u></i>	<i>9mTc - Tecnécio</i>	<i>Azul Patente V</i>
1.PC	640	NADA
2.IP	142	PARCIALMENTE CORADO
SÍTIO (ANTRO)	1590	CANALÍCULOS DEFINIDOS

CONCLUSÃO – CAPTAÇÃO E COLORAÇÃO DO LS (EX VIVO)

<i>ANÁLISE FINAL <u>LS</u></i>	<i>9mTc - Tecnécio</i>	<i>Azul Patente V</i>
1.PC	360	NADA
2.IP	132	PARCIALMENTE CORADO

LABORATÓRIO DE CIRURGIA EXPERIMENTAL
 PROF. SAUL GOLDENBERG
 CIRURGIA RAGIOGUIADA E LINFONOFO SENTINELA

PESQUISA DE LINFONODO SENTINELA NO ANTRO DA CADELA

Animal 08 / Peso 11kg / Data 11/06/2013

RÁDIO (radioisótopo) 99mTc	- TRAÇADOR (colóide) Fitato	DOSE 0,5 Ci em 0,2 ml (Milicurie)	ATIVIDADE 19 MBq (Mega Becquerel)
----------------------------------	-----------------------------------	---	---

*OBSERVAÇÃO DO NÚMERO DE CONTAGEM RADIATIVA POR MINUTO (TELA) NA DETECÇÃO
 INTRA-OPERATÓRIA RADIOGUIADA DO LS COM A SONDA GAMA-PROBE*

	<i>10 minutos</i>	<i>20 minutos</i>	<i>30 minutos</i>
1.PC	224	323	400
2.IP	670	290	1400
3.SP	350	430	290
SÍTIO (ANTRO)	10800	17100	11600

CORANTE VITAL - AZUL PATENTE V Volume – 05 ml
--

*OBSERVAÇÃO MICROSCÓPICA E PROGRESSIVA DO TINGIMENTO
 DA CADEIA LINFÁTICA E DO LS*

	<i>10 minutos</i>	<i>20 minutos</i>	<i>30 minutos</i>
1.PC	CORADO	CORADO	CORADO
2.IP	CORADO	CORADO	CORADO
3.SP	POUCO CORADO	CORADO	CORADO
SÍTIO (ANTRO)	CANALÍCULOS CORADOS	IDEM	IDEM

CONCLUSÃO – CAPITAÇÃO E COLORAÇÃO DO LS (IN VIVO)

<i>ANÁLISE FINAL <u>LS</u></i>	<i>9mTc - Tecnécio</i>	<i>Azul Patente V</i>
1.PC	345	CORADO
2.IP	1600	CORADO
3.SP	430	CORADO
SÍTIO (ANTRO)	5400	CANALÍCULOS DEFINIDOS

CONCLUSÃO – CAPTAÇÃO E COLORAÇÃO DO LS (EX VIVO)

<i>ANÁLISE FINAL <u>LS</u></i>	<i>9mTc - Tecnécio</i>	<i>Azul Patente V</i>
1.PC	220	CORADO
2.IP	1652	PARCIALMENTE CORADO

LABORATÓRIO DE CIRURGIA EXPERIMENTAL
 PROF. SAUL GOLDENBERG
 CIRURGIA RAGIOGUIADA E LINFONOFO SENTINELA

PESQUISA DE LINFONODO SENTINELA NO ANTRO DA CADELA

Animal 09 / Peso 11kg/ Data 16/07/2013

RÁDIO (radioisótopo) 99mTc	– TRAÇADOR (colóide) Fitato	DOSE 0,5 Ci em 0,2 ml (Milicurie)	ATIVIDADE 19 MBq (Mega Becquerel)
----------------------------------	-----------------------------------	---	---

*OBSERVAÇÃO DO NÚMERO DE CONTAGEM RADIATIVA POR MINUTO (TELA) NA DETECÇÃO
 INTRA-OPERATÓRIA RADIOGUIADA DO LS COM A SONDA GAMA-PROBE*

	<i>10 minutos</i>	<i>20 minutos</i>	<i>30 minutos</i>
1.PC	700	556	1700
2.IP	510	290	1840
SÍTIO (ANTRO)	4020	5780	10200

CORANTE VITAL - AZUL PATENTE V Volume – 05 ml
--

*OBSERVAÇÃO MICROSCÓPICA E PROGRESSIVA DO TINGIMENTO
 DA CADEIA LINFÁTICA E DO LS*

	<i>10 minutos</i>	<i>20 minutos</i>	<i>30 minutos</i>
1.PC	CORADOS	CORADO	NADA
2.IP	CORADO	CORADO	POUCO CORADO
SÍTIO (ANTRO)	CANALÍCULOS CORADOS	CL MUITO CORADOS	IDEM

CONCLUSÃO – CAPITAÇÃO E COLORAÇÃO DO LS (IN VIVO)

<i>ANÁLISE FINAL <u>LS</u></i>	<i>9mTc - Tecnécio</i>	<i>Azul Patente V</i>
1.PC	870	CORADO
2.IP	912	PARCIALMENTE CORADO
SÍTIO (ANTRO)	2132	CANALÍCULOS DEFINIDOS

CONCLUSÃO – CAPTAÇÃO E COLORAÇÃO DO LS (EX VIVO)

<i>ANÁLISE FINAL <u>LS</u></i>	<i>9mTc - Tecnécio</i>	<i>Azul Patente V</i>
1.PC	206	CORADO
2.IP	1370	CORADO

LABORATÓRIO DE CIRURGIA EXPERIMENTAL
 PROF. SAUL GOLDENBERG
 CIRURGIA RAGIOGUIADA E LINFONOFO SENTINELA

PESQUISA DE LINFONODO SENTINELA NO ANTRO DA CADELA

Animal 10/ Peso 9kg/ Data 15/10/2013

RÁDIO (radioisótopo) 99mTc	– TRAÇADOR (colóide) Fitato	DOSE 0,5 Ci em 0,2 ml (Milicurie)	ATIVIDADE 19 MBq (Mega Becquerel)
----------------------------------	--------------------------------------	---	---

*OBSERVAÇÃO DO NÚMERO DE CONTAGEM RADIATIVA POR MINUTO (TELA) NA DETECÇÃO
 INTRA-OPERATÓRIA RADIOGUIADA DO LS COM A SONDA GAMA-PROBE*

	<i>10 minutos</i>	<i>20 minutos</i>	<i>30 minutos</i>
1.PC	1354	788	1700
2.IP	212	920	1111
SÍTIO (ANTRO)	2244	6900	789

CORANTE VITAL - AZUL PATENTE V Volume – 05 ml
--

*OBSERVAÇÃO MICROSCÓPICA E PROGRESSIVA DO TINGIMENTO
 DA CADEIA LINFÁTICA E DO LS*

	<i>10 minutos</i>	<i>20 minutos</i>	<i>30 minutos</i>
1.PC	CORADOS	CORADO	NADA
2.IP	CORADO	CORADO	POUCO CORADO
SÍTIO (ANTRO)	CANALÍCULOS CORADOS	IDEM	IDEM

CONCLUSÃO – CAPITAÇÃO E COLORAÇÃO DO LS (IN VIVO)

<i>ANÁLISE FINAL <u>LS</u></i>	<i>9mTc - Tecnécio</i>	<i>Azul Patente V</i>
1.PC	1345	CORADO
2.IP	2676	CORADO
SÍTIO (ANTRO)	4967	CANALÍCULOS DEFINIDOS

CONCLUSÃO – CAPTAÇÃO E COLORAÇÃO DO LS (EX VIVO)

<i>ANÁLISE FINAL <u>LS</u></i>	<i>9mTc - Tecnécio</i>	<i>Azul Patente V</i>
1.PC	670	NÃO CORADO
2.IP	434	CORADO

LABORATÓRIO DE CIRURGIA EXPERIMENTAL
 PROF. SAUL GOLDENBERG
 CIRURGIA RAGIOGUIADA E LINFONOFO SENTINELA

PESQUISA DE LINFONODO SENTINELA NO ANTRO DA CADELA

Animal 11 / Peso 10kg/ Data 29/10/2013

RÁDIO (radioisótopo) 99mTc	- TRAÇADOR (colóide) Fitato	DOSE 0,5 Ci em 0,2 ml (Milicurie)	ATIVIDADE 19 MBq (Mega Becquerel)
----------------------------------	-----------------------------------	---	---

*OBSERVAÇÃO DO NÚMERO DE CONTAGEM RADIATIVA POR MINUTO (TELA) NA DETECÇÃO
 INTRA-OPERATÓRIA RADIOGUIADA DO LS COM A SONDA GAMA-PROBE*

	<i>10 minutos</i>	<i>20 minutos</i>	<i>30 minutos</i>
1.PC	-	-	-
2.IP	-	-	-
SÍTIO (ANTRO)	1500	660	720

CORANTE VITAL - AZUL PATENTE V Volume – 05 ml
--

*OBSERVAÇÃO MICROSCÓPICA E PROGRESSIVA DO TINGIMENTO
 DA CADEIA LINFÁTICA E DO LS*

	<i>10 minutos</i>	<i>20 minutos</i>	<i>30 minutos</i>
1.PC	CORADOS	CORADO	CORADO
2.IP	CORADO	CORADO	CORADO
SÍTIO (ANTRO)	CANALÍCULOS CORADOS	IDEM	IDEM

CONCLUSÃO – CAPITAÇÃO E COLORAÇÃO DO LS (IN VIVO)

<i>ANÁLISE FINAL <u>LS</u></i>	<i>9mTc - Tecnécio</i>	<i>Azul Patente V</i>
1.PC	NADA	CORADO
2.IP	1089	CORADO
SÍTIO (ANTRO)	6768	CANALÍCULOS DEFINIDOS

CONCLUSÃO – CAPTAÇÃO E COLORAÇÃO DO LS (EX VIVO)

<i>ANÁLISE FINAL <u>LS</u></i>	<i>9mTc - Tecnécio</i>	<i>Azul Patente V</i>
1.PC	NADA	CORADO
2.IP	519	CORADO

LABORATÓRIO DE CIRURGIA EXPERIMENTAL
 PROF. SAUL GOLDENBERG
 CIRURGIA RAGIOGUIADA E LINFONOFO SENTINELA

PESQUISA DE LINFONODO SENTINELA NO ANTRO DA CADELA

Animal 12 / Peso 11kg / Data 03/12/2013

RÁDIO (radioisótopo) 99mTc	– TRAÇADOR (colóide) Fitato	DOSE 0,5 Ci em 0,2 ml (Milicurie)	ATIVIDADE 19 MBq (Mega Becquerel)
----------------------------------	--------------------------------------	---	---

*OBSERVAÇÃO DO NÚMERO DE CONTAGEM RADIATIVA POR MINUTO (TELA) NA DETECÇÃO
 INTRA-OPERATÓRIA RADIOGUIADA DO LS COM A SONDA GAMA-PROBE*

	<i>10 minutos</i>	<i>20 minutos</i>	<i>30 minutos</i>
1.PC	520	1567	1023
2.IP	780	980	545
SÍTIO (ANTRO)	1500	4900	3000

CORANTE VITAL - AZUL PATENTE V Volume – 05 ml
--

*OBSERVAÇÃO MICROSCÓPICA E PROGRESSIVA DO TINGIMENTO
 DA CADEIA LINFÁTICA E DO LS*

	<i>10 minutos</i>	<i>20 minutos</i>	<i>30 minutos</i>
1.PC	CORADOS	CORADO	CORADO
2.IP	CORADO	CORADO	CORADO
SÍTIO (ANTRO)	CANALÍCULOS CORADOS	IDEM	IDEM

CONCLUSÃO – CAPITAÇÃO E COLORAÇÃO DO LS (IN VIVO)

<i>ANÁLISE FINAL <u>LS</u></i>	<i>9mTc - Tecnécio</i>	<i>Azul Patente V</i>
1.PC	434	CORADO
2.IP	123	CORADO
SÍTIO (ANTRO)	668	CANALÍCULOS DEFINIDOS

CONCLUSÃO – CAPTAÇÃO E COLORAÇÃO DO LS (EX VIVO)

<i>ANÁLISE FINAL <u>LS</u></i>	<i>9mTc - Tecnécio</i>	<i>Azul Patente V</i>
1.PC	NADA	CORADO
2.IP	NADA	NÃO CORADO

LABORATÓRIO DE CIRURGIA EXPERIMENTAL
 PROF. SAUL GOLDENBERG
 CIRURGIA RAGIOGUIADA E LINFONOFO SENTINELA

PESQUISA DE LINFONODO SENTINELA NO ANTRO DA CADELA

Animal 13 / Peso 12kg/ Data 03/12/2013

RÁDIO (radioisótopo) 99mTc	- TRAÇADOR (colóide) Fitato	DOSE 0,5 Ci em 0,2 ml (Milicurie)	ATIVIDADE 19 MBq (Mega Becquerel)
----------------------------------	-----------------------------------	---	---

*OBSERVAÇÃO DO NÚMERO DE CONTAGEM RADIATIVA POR MINUTO (TELA) NA DETECÇÃO
 INTRA-OPERATÓRIA RADIOGUIADA DO LS COM A SONDA GAMA-PROBE*

	<i>10 minutos</i>	<i>20 minutos</i>	<i>30 minutos</i>
1.PC	788	654	890
2.IP	143	435	113
SÍTIO (ANTRO)	1520	894	728

CORANTE VITAL - AZUL PATENTE V Volume – 05 ml
--

*OBSERVAÇÃO MICROSCÓPICA E PROGRESSIVA DO TINGIMENTO
 DA CADEIA LINFÁTICA E DO LS*

	<i>10 minutos</i>	<i>20 minutos</i>	<i>30 minutos</i>
1.PC	CORADOS	CORADO	CORADO
2.IP	POUCO CORADO	NÃO CORADO	NÃO CORADO
SÍTIO (ANTRO)	CANALÍCULOS CORADOS	IDEM	IDEM

CONCLUSÃO – CAPITAÇÃO E COLORAÇÃO DO LS (IN VIVO)

<i>ANÁLISE FINAL <u>LS</u></i>	<i>9mTc - Tecnécio</i>	<i>Azul Patente V</i>
1.PC	677	CORADO
2.IP	324	NÃO CORADO
SÍTIO (ANTRO)	1134	CANALÍCULOS DEFINIDOS

CONCLUSÃO – CAPTAÇÃO E COLORAÇÃO DO LS (EX VIVO)

<i>ANÁLISE FINAL <u>LS</u></i>	<i>9mTc - Tecnécio</i>	<i>Azul Patente V</i>
1.PC	344	CORADO
2.IP	NADA	NÃO CORADO

LABORATÓRIO DE CIRURGIA EXPERIMENTAL
 PROF. SAUL GOLDENBERG
 CIRURGIA RAGIOGUIADA E LINFONOFO SENTINELA

PESQUISA DE LINFONODO SENTINELA NO ANTRO DA CADELA

Animal 14 / Peso 11kg / Data 05/12/2013

RÁDIO (radioisótopo) 99mTc	- TRAÇADOR (colóide) Fitato	DOSE 0,5 Ci em 0,2 ml (Milicurie)	ATIVIDADE 19 MBq (Mega Becquerel)
----------------------------------	-----------------------------------	---	---

*OBSERVAÇÃO DO NÚMERO DE CONTAGEM RADIATIVA POR MINUTO (TELA) NA DETECÇÃO
 INTRA-OPERATÓRIA RADIOGUIADA DO LS COM A SONDA GAMA-PROBE*

	<i>10 minutos</i>	<i>20 minutos</i>	<i>30 minutos</i>
1.PC	-	-	-
2.IP	143	435	113
SÍTIO (ANTRO)	1520	894	728

CORANTE VITAL - AZUL PATENTE V Volume – 05 ml
--

*OBSERVAÇÃO MICROSCÓPICA E PROGRESSIVA DO TINGIMENTO
 DA CADEIA LINFÁTICA E DO LS*

	<i>10 minutos</i>	<i>20 minutos</i>	<i>30 minutos</i>
1.PC	CORADOS	CORADO	CORADO
2.IP	CORADO	CORADO	CORADO
SÍTIO (ANTRO)	CANALÍCULOS CORADOS	IDEM	IDEM

CONCLUSÃO – CAPITAÇÃO E COLORAÇÃO DO LS (IN VIVO)

<i>ANÁLISE FINAL <u>LS</u></i>	<i>9mTc - Tecnécio</i>	<i>Azul Patente V</i>
1.PC	NADA	CORADO
2.IP	320	CORADO
SÍTIO (ANTRO)	1134	CANALÍCULOS DEFINIDOS

CONCLUSÃO – CAPTAÇÃO E COLORAÇÃO DO LS (EX VIVO)

<i>ANÁLISE FINAL <u>LS</u></i>	<i>9mTc - Tecnécio</i>	<i>Azul Patente V</i>
1.PC	NADA	CORADO
2.IP	230	CORADO

LABORATÓRIO DE CIRURGIA EXPERIMENTAL
 PROF. SAUL GOLDENBERG
 CIRURGIA RAGIOGUIADA E LINFONOFO SENTINELA

PESQUISA DE LINFONODO SENTINELA NO ANTRO DA CADELA

Animal 15 / Peso 10 kg/ Data 05/12/2013

RÁDIO (radioisótopo) 99mTc	– TRAÇADOR (colóide) Fitato	DOSE 0,5 Ci em 0,2 ml (Milicurie)	ATIVIDADE 19 MBq (Mega Becquerel)
----------------------------------	--------------------------------------	---	---

*OBSERVAÇÃO DO NÚMERO DE CONTAGEM RADIATIVA POR MINUTO (TELA) NA DETECÇÃO
 INTRA-OPERATÓRIA RADIOGUIADA DO LS COM A SONDA GAMA-PROBE*

	<i>10 minutos</i>	<i>20 minutos</i>	<i>30 minutos</i>
1.PC	345	264	389
2.IP	-	-	-
SÍTIO (ANTRO)	1520	894	728

CORANTE VITAL - AZUL PATENTE V Volume – 05 ml
--

*OBSERVAÇÃO MICROSCÓPICA E PROGRESSIVA DO TINGIMENTO
 DA CADEIA LINFÁTICA E DO LS*

	<i>10 minutos</i>	<i>20 minutos</i>	<i>30 minutos</i>
1.PC	CORADOS	CORADO	CORADO
2.IP	CORADO	CORADO	CORADO
SÍTIO (ANTRO)	CANALÍCULOS CORADOS	IDEM	IDEM

CONCLUSÃO – CAPITAÇÃO E COLORAÇÃO DO LS (IN VIVO)

<i>ANÁLISE FINAL <u>LS</u></i>	<i>9mTc - Tecnécio</i>	<i>Azul Patente V</i>
1.PC	770	CORADO
2.IP	NADA	CORADO
SÍTIO (ANTRO)	1134	CANALÍCULOS DEFINIDOS

CONCLUSÃO – CAPTAÇÃO E COLORAÇÃO DO LS (EX VIVO)

<i>ANÁLISE FINAL <u>LS</u></i>	<i>9mTc - Tecnécio</i>	<i>Azul Patente V</i>
1.PC	449	CORADO
2.IP	NADA	CORADO

Utilizando Tecnécio detectaram-se 26 linfonodos (11 PC e 12 IP) e 01 Supra-Pilórico em 15 animais

Utilizando o AP detectaram-se 28 linfonodos (14 PC e 13 IP) e 01 Supra-Pilórico em 15 animais

ANEXO

ANEXO A



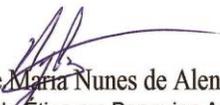
Universidade Federal do Ceará
Comissão de Ética em Pesquisa Animal – CEPA
Rua: Coronel Nunes de Melo, 1127 Rodolfo Teófilo
Cep: 60430-970 Fortaleza-CE
Tel: (85) 3366.8331 Fax: (85) 3366.8333

DECLARAÇÃO

Declaramos que o protocolo para uso de animais em experimentação n° 72/2011, sobre o projeto intitulado: **“PESQUISA DO LINFONO SENTINELA GÁSTRICO ATRAVÉS DO MÉTODO ENDOSCÓPICO EM ANIMAIS”**, de responsabilidade de Alessandrino Terceiro de Oliveira, está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA).

Declaramos ainda que o referido projeto foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa Animal – CEPA – em reunião realizada em 29 de agosto de 2011.

Fortaleza, 30 de agosto de 2011.


Profa. Dra. Nylane Maria Nunes de Alencar
Coordenadora da Comissão de Ética em Pesquisa Animal – CEPA

ANEXO B**Resolução nº 879 do Conselho Federal de Medicina Veterinária****RESOLUÇÃO Nº 879 DE 15 DE FEVEREIRO DE 2008**

Dispõe sobre o uso de animais no ensino e na pesquisa e regulamente as Comissões de Ética no Uso de Animais (CEUAs) no âmbito da Medicina Veterinária e da Zootecnia brasileiras e dá outras providências.

Art. 3º As atividades científicas e de ensino envolvendo animais devem ser realizadas apenas com a finalidade de:

II – realizar experimentos científicos que visam desenvolver novas técnicas de diagnóstico e tratamento de doenças do homem e dos animais;

Art. 4º O uso de animais em atividades de ensino deve observar as seguintes exigências:

II – não utilizar métodos que induzam o sofrimento;

IV – utilizar animais em boas condições de saúde.

Art. 7º O preceito das Cinco Liberdades do bem-estar animal deve ser adotado com a finalidade de manter os animais:

I – livres de fome, sede e desnutrição;

II – livres de desconforto;

III – livres de dor, injúrias e doenças;

IV – livres para expressar o comportamento natural da espécie;

V – livres de medo e estresse.

