

Mastite e necrose periareolar por azul de metileno 1% após linfadenectomia axilar e mastectomia regional em cadela

Mastitis and Periareolar Necrosis by 1% Methylene Blue after Axillar Lymphadenectomy and Regional Mastectomy in a Bitch

Najla Ibrahim Isa Abdel Hadi¹, Fabíola Dalmolin¹, Camila Regina Teixeira de Oliveira¹, Evandro de Oliveira Rodrigues⁴, Gabrielle Coelho Freitas², Fabiana Elias³, Gentil Ferreira Gonçalves¹ & Bruna Naiara Moresco⁴

ABSTRACT

Background: Mammary neoplasms are frequent in dogs, and surgical excision by radical unilateral mastectomy is the first-choice treatment for most cases. Typically, inguinal lymphadenectomy is performed during mammary inguinal excision, whereas axillar lymphadenectomy is performed using dyes to guide surgical dissection and avoid iatrogenic trauma. This study reports the case of a bitch that underwent axillar lymphadenectomy and regional mastectomy. In this way, this work has the objective of reporting the case of a bitch referred to mastectomy and lymphadenectomy, which presented complications due to the use of 1% methylene blue.

Case: A 15-year-old female intact poodle weighing 6.2 kg presented with mammary nodules. Cytological examination confirmed malignant neoplasm in the mammary gland classified as Grade II (World Health Organization). Radical unilateral mastectomy and regional lymphadenectomy were performed. The surgical procedure involved intradermic injection of 0.5 mL of sterile 1% methylene blue solution around the right cranial thoracic mammary gland divided in four sites before skin incision. Following right axillar lymphadenectomy, instead of radical unilateral mastectomy, regional mastectomy was performed in two ulcerated nodules at the right cranial abdominal gland to shorten the surgery time after the bitch demonstrated severe trans-operative hypotension. The bitch was monitored during anesthetic recovery and was discharged after stabilization. At fourteen days after surgery, the patient was re-examined. Increased volume and pain in the mammary glands of both chains were observed. In addition, a whitish liquid secretion was noted primarily from the thoracic caudal left and thoracic cranial right mammary glands. The last mammary gland also presented a periareolar black area where the dye was applied. Progressive remission of the clinical signs was observed after therapy with amoxicillin and clavulanate (20 mg/kg/BID/15 days) and meloxicam (0.1 mg/kg/SID/3 days). At 60 days after surgery, the patient presented minor signs of mastitis at the left caudal thoracic mammary gland.

Discussion: In humans, methylene blue is avoided because of rapid diffusion after injection, which could be associated with mastitis due to fat necrosis. The risk of this complication is reduced when tissue ipsilateral to the dyed lymph node is completely excised. In this case, the ipsilateral lymph node chain was not completely excised because of anesthetic complication, and periareolar necrosis was observed at the methylene blue injection site. This complication may be the result of methylene blue oxidation, which can produce formaldehyde and deamidated oxidation products. Methylene blue leads to vasoconstriction of arterioles and tissue ischemia when used in concentrated solutions. Furthermore, a 1% solution has a pH of 3-4.5, which increases its cytotoxic effect. Studies suggest that mammary neoplasms may promote local lymphatic alteration, as observed in this case, including inflammatory response at the contralateral chain that receives dye injection. This suggests that the dye is drained by lymphatic vessels and causes mastitis in the remaining mammary glands. Therefore, methylene blue can cause mastitis and tissue necrosis at the injection site, as well as in the contralateral chain in cases where radical unilateral mastectomy is not performed. This complication increases the morbidity associated with the procedure. However, in the present case, the treatment was sufficiently adequate to restore the patient's condition.

Keywords: mammary neoplasm, sentinel lymph node, lymphatic reorganization, dye, cytotoxicity.

Descritores: neoplasmas mamários, linfonodo sentinela, reorganização linfática, corante, citotoxicidade.

DOI: 10.22456/1679-9216.90114

Received: 21 October 2018

Accepted: 29 January 2019

Published: 8 February 2019

¹Setor de Clínica Cirúrgica, ²Setor de Anestesiologia, ³Setor de Patologia, Superintendência Unidade Hospitalar Veterinária Universitária (SUHVU) & ⁴Programa de Pós-graduação em Saúde, Bem-Estar Animal e Produção Animal Sustentável na Fronteira Sul, Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Realeza, PR, Brazil. CORRESPONDENCE: N.I.I.A. Hadi [najlahadi@hotmail.com - Tel.: +55 (46) 99124-1497]. Setor de Clínica Cirúrgica, SUHVU- UFFS. Complexo Hospitalar Veterinário (CHV) - UFFS. Campus Realeza. Av. Edmundo Gaievski n. 1000. CEP 85770000 Realeza, PR, Brazil.

INTRODUÇÃO

As glândulas mamárias são o local mais afetado por neoplasmas em cadelas, sendo que suas metástases ocorrem em geral via linfática ou hematogênica [16]. As metástases nodais são o ponto de partida na disseminação neoplásica, sendo um dos fatores prognósticos mais relevantes no diagnóstico de neoplasmas mamários, uma vez que comumente são sucedidos pelo desenvolvimento de neoplasmas à distância, resultando na morte do paciente [10].

O tratamento dos animais afetados por neoplasmas mamários consiste na exérese cirúrgica destes. A mastectomia radical unilateral é a técnica de predileção, sendo a remoção dos linfonodos sentinelas (axilar e inguinal) recomendada de forma preventiva, visando a não progressão da doença [14]. Este procedimento consiste no reconhecimento e remoção do primeiro linfonodo sentinela que drena o fluido linfático do neoplasma.

Para tal, faz-se uso de corantes que facilitam a identificação dos nódulos linfáticos com mínimas incisões cirúrgicas e de forma eficiente [17]. O azul de metileno, particularmente, apresenta várias características que promovem efeitos tóxicos em tecidos [3], sendo as reações locais nas mamas as mais comuns em humanos, que se caracterizam por eritema e necrose quando injetado superficialmente [18].

Embora complicações secundárias ao uso destes corantes têm sido amplamente relatadas em humanos, ainda são pouco ou superficialmente descritas em cães. Desta maneira, este trabalho tem por objetivo relatar o caso de uma cadela encaminhada à mastectomia e linfadenectomia, que apresentou complicações devido à utilização do azul de metileno 1%.

CASO

Foi recebida para atendimento uma fêmea canina, 15 anos de idade, poodle, pesando 6,2 kg, não castrada, com aumento de volume nas mamas. Após punção aspirativa com agulha fina (PAAF) e diagnóstico citológico de neoplasia epitelial maligna, sugestiva de carcinoma mamário, foram realizados os exames radiográfico, ultrassonográfico, ecocardiográfico e hematológicos. Baseando-se nos achados dos exames complementares, realizou-se o estadiamento tumoral, sendo a paciente classificada como portadora de doença em estágio II. Os neoplasmas encontravam-se nas glândulas abdominal cranial direita e abdominal caudal

esquerda, ambos ulcerados. A paciente apresentava bronquite crônica, colapso de traqueia e refluxo na valva mitral, sendo encaminhada para o procedimento cirúrgico após a estabilização dos sinais clínicos.

Após jejum sólido e hídrico realizou-se avaliação clínica da paciente e ampla tricotomia do abdome. Como medicação pré-anestésica, utilizou-se 0,05 mg/kg/IM de acepromazina (Acepromazin[®])¹, 0,3 mg/kg/IM de midazolam (Dorminum[®])² e 0,1 mg/kg/IM morfina (Dimorf[®])³. Após 15 min, deu-se a indução com 4 mg/kg/IV de propofol (Propotil[®])⁴ sendo a manutenção anestésica realizada com isoflurano (Isoflurano[®])⁴ diluído em oxigênio 100% e vaporizado em aparelho calibrado. Fez-se uso de 0,1 mg/kg/IM de meloxicam (Maxicam[®])⁵ e 30 mg/kg/IV de cefalotina sódica (Kefalomax[®])⁴ 30 min antes do início da cirurgia. Com a paciente em plano anestésico, realizou-se antisepsia de pele com clorexidina degermante (Riohex[®] 2%)⁶ e alcoólica (Riohex[®] 0,5%)⁶ e administrou-se 0,5 mL de azul de metileno 1% (Azul de metileno estéril[®])⁷, por via intradérmica em torno da glândula mamária torácica cranial direita, distribuído em 4 pontos. Após antisepsia, com clorexidina degermante (Riohex[®] 2%)⁶ e alcoólica (Riohex[®] 0,5%)⁶, na região a ser operada, e decorridos 10 min após a aplicação do corante, iniciou-se a incisão cutânea na região axilar direita, seguida da exérese do linfonodo axilar guiada pelos vasos corados, sendo estes ligados com poliglactina 910 3-0 (VicPoint[®])⁸. Neste momento, a paciente apresentou acentuada hipotensão e optou-se por realizar somente a mastectomia regional dos nódulos ulcerados. Para tal, realizou-se incisão cutânea em torno das glândulas afetadas com bisturi, seguida de dissecação romba com tesoura. Seguiu-se a hemostasia, aplicação de sutura *walking suture* com poliglactina 910 3-0 (VicPoint[®])⁸ e a aproximação do espaço subcutâneo em padrão zigzag com o mesmo fio; na dermorrafia utilizou-se padrão de Wolf e náilon 2-0 (Shalon[®])⁹.

Realizou-se curativo no local da ferida cirúrgica e monitoração da paciente, que após recuperação anestésica, recebeu alta hospitalar com prescrição de 4 mg/kg/TID/PO/7dias de cloridrato de tramadol (Tramal[®])¹⁰, 0,1 mg/kg/SID/PO/3dias de meloxicam (Maxicam[®])⁵, digliconato de clorexidina (Asseptcare *spray*)¹¹ na ferida cirúrgica (TID) e uso de colar Elizabethano. Na reavaliação, 14 dias após, foi observada cicatrização das feridas cirúrgicas, sendo as suturas removidas. Entretanto, havia aumento de volume, dor a palpação

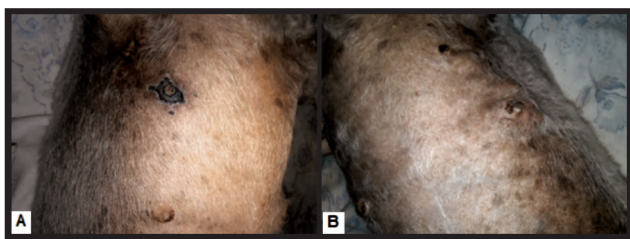


Figura 1. Canino, fêmea, 15 anos de idade, Poodle, 6,2 kg, não castrada, 14 dias após linfadenectomia axilar direita e mastectomia regional. A- Área de necrose periareolar na glândula mamária torácica cranial direita, local de administração do corante azul de metileno estéril 1%. B- Mastite na glândula mamária torácica caudal esquerda, cadeia mamária contralateral à administração do corante.

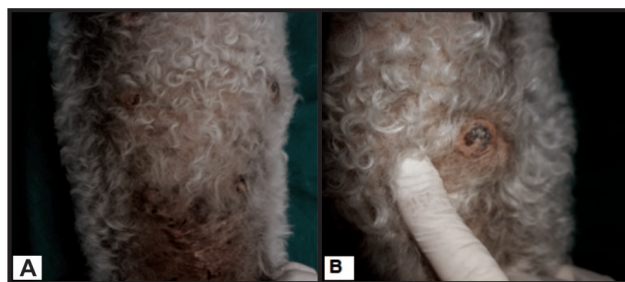


Figura 2. Canino, fêmea, 15 anos de idade, Poodle, 6,2 kg, não castrada, 60 dias após linfadenectomia axilar direita e mastectomia regional. A- Cicatrização da área de necrose na glândula torácica cranial direita. B- Observar a regressão da mastite na glândula mamária torácica caudal esquerda.

e secreção de líquido esbranquiçado nas glândulas mamárias não excisadas na cirurgia, principalmente na glândula torácica cranial direita, que apresentou área de necrose periareolar, no local de administração do azul de metileno (Figura 1A) e na glândula torácica caudal esquerda (Figura 1B). Prescreveu-se 20 mg/kg/BID/15 dias de amoxicilina e clavulanato (Amoxicilina + clavulanato de Potássio[®])¹² e 0,1 mg/kg/SID/3 dias de meloxicam (Maxicam[®])⁵, sendo a paciente acompanhada semanalmente até 60 dias de pós-operatório, quando recebeu alta com discretos sinais de mastite na glândula torácica caudal esquerda (Figura 2).

Os neoplasmas e linfonodo axilar removidos foram encaminhados para realização de exame histopatológico fixados em formaldeído 10% (Formol 10%[®])¹³. O linfonodo axilar direito foi negativo para metástase e diagnosticou-se adenoma ductal associado a hiperplasia ductal atípica na glândula mamária abdominal caudal direita, além de adenomioepitelioma maligno grau I na glândula mamária caudal esquerda. Embora orientado, o tutor optou por não realizar demais tratamentos complementares.

DISCUSSÃO

A mastectomia é o tratamento de escolha para os neoplasmas mamários malignos e ainda permite a realização do exame histopatológico do mesmo. Além de curativo, o procedimento contribui para melhorar a qualidade de vida do paciente oncológico [6]. No presente caso, previamente ao procedimento cirúrgico, efetuou-se o exame citológico do material coletado a partir de PAAF, a fim de diagnosticar a alteração e permitir o planejamento cirúrgico.

Por se tratar de neoplasma maligno indicou-se a mastectomia radical. Além desta, a linfadenectomia regional também foi indicada, uma vez que a invasão de vasos linfáticos e linfonodos tem importante impacto

na sobrevida de cadelas com neoplasmas mamários [16]. Esta técnica se baseia no princípio de progressão escalonada na colonização dos linfonodos regionais por células neoplásicas [9], e deste modo, a biópsia destes permite o diagnóstico precoce de metástases e auxilia na conduta terapêutica, aumentando as chances de sucesso do tratamento [2].

Não há consenso sobre a direção da drenagem e conexões linfáticas entre as mamas de cadelas, já que variações anatômicas não permitem o estabelecimento de um padrão de drenagem [16]. Em cadelas sem alterações mamárias, os linfonodos axilares drenam as três glândulas craniais e os linfonodos inguinais, as duas glândulas caudais. Ocasionalmente, os vasos linfáticos da terceira glândula mamária podem drenar caudalmente. Além das glândulas mamárias torácicas, o linfonodo axilar também drena pele, subcutâneo e músculo cutâneo do tronco e do membro torácico [4].

Autores sugerem que fisiologicamente é possível observar marcada separação na linha média entre as cadeias, não sendo observadas comunicações linfáticas entre a esquerda e direita [11,13]. Entretanto, a presença de neoplasmas mamários determina significativa alteração linfática local, uma vez que a expressão do fator VEGF-c pelas células neoplásicas resulta em reconfiguração linfática e estabelecimento de novos sítios de drenagem [15], como observado neste caso, no qual aplicou-se o corante em uma cadeia e verificou-se reação inflamatória na contralateral à administração.

Autores afirmam que o emprego da técnica do linfonodo sentinela é procedimento seguro e minimamente invasivo, que com precisão prediz o estado nodal axilar em pacientes com neoplasmas mamários [19]. Estudos demonstram que linfedema, redução na mobilidade do ombro e alterações sensitivas podem ser complicações duradouras [12], as quais não foram observadas neste caso.

Sabe-se que em humanos o corante azul de metileno é evitado por apresentar rápida difusão após injeção e estar associado a mastite por necrose gordurosa [10], como observado neste caso. A remoção de todo o tecido mamário ipsilateral ao linfonodo marcado reduz os riscos de mastite após a aplicação do corante [7]. Neste caso não foi possível a remoção total dos tecidos devido a complicações anestésicas transoperatórias apresentadas pela paciente.

Estudos apontam que o azul de metileno é facilmente oxidado, produz formaldeído e produtos de oxidação desaminados. Em grandes quantidades, principalmente em tecidos mal perfundidos, é fagocitado por macrófagos e leva a resposta e lesão inflamatória local [4]. Este corante inibe o óxido nítrico, mediado via monofosfato cíclico de guanosina (GMPc), o responsável pelo relaxamento da musculatura lisa e vasodilatação [1]. Desta maneira, conduz a vasoconstrição de arteríolas e isquemia tecidual quando usado em solução concentrada, como a 1% utilizada neste caso. Consequentemente, quando o GMPc é inibido, o monofosfato cíclico de adenosina é liberado e ativa um receptor α -adrenérgico, o que leva a vasoconstrição e posteriormente infarto tecidual [1]. Além disso, o azul de metileno em solução a 1% apresenta pH de 3.0-4.5, o que aumenta seu efeito citotóxico [5].

O fato observado indica que o corante sofreu drenagem através dos vasos linfáticos e provocou mastite nas mamas não excisadas, além das mamas da

cadeia contralateral. Sugere-se reorganização linfática gerada pelo neoplasma, o fato vai ao encontro de estudos que demonstraram, que a presença de neoplasmas pode alterar consideravelmente a drenagem linfática mamária em cadelas [8].

Pode ocorrer necrose periareolar e mastite nas cadeias ipsilateral e contralateral a aplicação do azul de metileno 1% em cadelas, quando o tecido que recebeu a injeção não for excisado. Embora a alteração aumente a morbidade do procedimento em cadelas, o tratamento sintomático no caso em questão foi eficiente para restabelecer a condição do paciente.

MANUFACTURERS

¹Syntec Tecnologia Farmacêutica. Santana de Paraíba, SP, Brazil.

²União Química Farmacêutica Nacional. São Paulo, SP, Brazil.

³Cristália Complexo Industrial Farmacêutico. Itapira, SP, Brazil.

⁴BioChimico Instituto Farmacêutico. Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

⁵Ourofino Saúde Animal Ltda. Cravinhos, SP, Brazil.

⁶RioQuímica Indústria Farmacêutica. São José do Rio Preto, SP, Brazil.

⁷Injectcenter Manipulação de Produtos Farmacêuticos. Ribeirão Preto, SP, Brazil.

⁸Point Suture do Brasil Indústria de Fios Cirúrgicos Ltda. Fortaleza, CE, Brazil.

⁹Shalon Fios Cirúrgicos Ltda. Goiânia, GO, Brazil.

¹⁰Pfizer Laboratórios Ltda. Guarulhos, SP, Brazil.

¹¹NeoQuímica. São Paulo, SP, Brazil.

¹²Sandoz. Cambé, PR, Brazil.

¹³Quimesp Química Ltda. Guarulhos, SP, Brazil.

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

REFERENCES

- 1 Evora P.R., Ribeiro P.J., Vicente W.V.A., Reis C.L, Rodrigues A.J., Menardi A.C., Alves Junior L., Evora P.M. & Bassetto S. 2009. Methylene blue for vasoplegic syndrome treatment in heart surgery: Fifteen years of questions, answers, doubts and certainties. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*. 24(3): 279-288.
- 2 Giuliano A.E., Hunt K.K., Ballman K.V., Beitsch P.D., Whitworth P.W., Blumeneranz P.W., Leitch A.M., Saha S. & Morrow M. 2011. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: A randomized clinical trial. *Journal of American Medical Association*. 305(6): 569-575.
- 3 Johnson P.C. & Shepck R. 1989. The dark side of methylene blue. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 83(6): 1076-1077.
- 4 Johnston S.D. 1998. Sistemas reprodutivos. In: Slatter D. (Ed). *Manual de cirurgia de pequenos animais*. 2.ed. São Paulo: Manole, pp.2566-2583.
- 5 Khokhar R.S., Aqil M., Al-Zahrani T., Gelidan A. & Al Khayal K. 2015. Novel management of methylene blue extravasation: A case report and review of literature. *Saudi Journal of Anaesthesia*. 9(2): 211-213.
- 6 Lana S.E., Rutteman G.R. & Withrow S.J. 2007. Tumors of the mammary gland. In: Withrow S.J. & Vail D.M. (Eds). *Small Animal Clinical Oncology*. 4th edn. St. Louis: Saunders Elsevier, pp.619-636.
- 7 Maués T., Israel C.B., Ferreira M.L.G. & Ferreira A.M.R. 2016. Uso do corante azul de metileno a 2% na localização do linfonodo axilar em cadelas (*Canis familiaris* – Linnaeus, 1758). *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*. 53(1): 32-38.

- 8 Patsikas M.N., Karayannopolou E., Kaldrymidoy L.G., Papazoglou L.G., Papadopoulou P.L., Tzegas S. I., Tiziris N.E., Kaitizis D.G., Dimitriadis A.S & Dessiris A.K. 2006. The lymph drainage of the neoplastic mammary glands in the bitch: A lymphographic study. *Anatomia, Histologia e Embryologia*. 35(4): 228-234.
- 9 Pinheiro L.G.P., Moraes M.O., Soares A.H., Lopes A.J.T., Naguère M.A.S.P., Gondim F.A.L., Brandão C.B., Nascimento D.C.H., Soares J.P.H. & Silva J.M.M. 2003. Estudo experimental de linfonodo sentinela na mama da cadela com azul patente e Tecnécio Tc99m. *Acta Cirúrgica Brasileira*. 18(6): 514-517.
- 10 Quadros L.G.A & Gebrim L.H. 2007. A pesquisa do linfonodo sentinela para o câncer de mama na prática clínica do ginecologista brasileiro. *Revista Brasileira Ginecologia e Obstetrícia*. 29(3): 158-164.
- 11 Rahal S.C., Hossne W.S. & Teixeira E.M.S. 1995. Uso da fluoresceína na identificação de vasos linfáticos superficiais das glândulas mamárias das cadelas. *Ciência Rural*. 25(2): 251-254.
- 12 Roses D.F., Brooks A.D., Harris M.N., Shapiro R.L. & Mitnick J. 1999. Complications of level I and II axillary dissection in the treatment of carcinoma of the breast. *Annals of Surgery*. 230(2): 194-201.
- 13 Sautet J.Y., Ruberte J., Lopez C., Gine J.M., Ordonez G. & Cingia A. 1992. Lymphatic system of the mammary glands in the dog: an approach to the surgical treatment of malignant mammary tumors. *Canine Practice*. 17(2): 30-33.
- 14 Schrenk P., Rieger R., Shamiyeh A. & Wayand W. 2000. Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer*. 88(3): 608-614.
- 15 Shibata M.A., Ambati J., Shibata E., Yoshidome K. & Harada-Shiba M. 2012. Mammary cancer gene therapy targeting lymphangiogenesis: VEGF-C siRNA and soluble VEGF receptor-2, a splicingvariant. *Medical Molecular Morphology*. 45(4): 179-184.
- 16 Sorenmo K.U., Rasotto R., Zappulli V. & Goldschmidt M.H. 2011. Development, Anatomy, Histology, Lymphatic Drainage, Clinical Features and Cell differentiation markers of canine mammary neoplasms. *Veterinary Pathology*. 48(1): 85-97.
- 17 Sorenmo K.U., Worley D.R. & Goldschmidt M.H. 2013. Tumors of the mammary gland. In: Withrow S.J. & Vail D.M. (Eds). *Small Animal Clinical Oncology*. 5th edn. St. Louis: Saunders Elsevier, pp.538-556.
- 18 Stradling B., Aranha G. & Gabram S. 2002. Adverse skin lesions after methylene blue injections for sentinel lymph node localization. *The American Journal of Surgery*. 184(4): 350-352.
- 19 Veronesi, U., Goldhirsch A., Costa A. & Zurrada S. 2003. New technologies for diagnosis and treatment of breast cancer: meeting highlights from the Fourth Milan Breast Cancer Conference. *The Breast*. 12(3): 223-235.