

CATERINA MURAMOTO

**Contribuição da ultra-sonografia para a avaliação de linfonodos
inguinais superficiais em cadelas com neoplasia mamária**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Medicina Veterinária

Departamento:

Cirurgia

Área de concentração:

Clínica Cirúrgica Veterinária

Orientador:

Prof. Dr. Franklin de Almeida Sterman

São Paulo

2008

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO-NA-PUBLICAÇÃO

(Biblioteca Virgínia Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo)

T.2027
FMVZ

Muramoto, Caterina

Contribuição da ultra-sonografia para a avaliação de linfonodos inguinais superficiais em cadelas com neoplasia mamária. / Caterina Muramoto – São Paulo : C. Muramoto, 2008.
86 f. : il.

Tese (doutorado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Cirurgia, 2008.

Programa de Pós-Graduação: Clínica Cirúrgica Veterinária.
Área de concentração: Clínica Cirúrgica Veterinária.

Orientador: Prof. Dr. Franklin de Almeida Stermán.

1. Ultra-sonografia. 2. Linfonodo de animal. 3. Neoplasias mamárias.
4. Cadelas. 5. Metástase. I. Título.



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

Comissão Bioética

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto intitulado "Avaliação ultra-sonográfica modo-B e Doppler de linfonodos inguinais superficiais de cadelas com neoplasia mamária", protocolado sob o nº1076/2007, utilizando 50 (cinquenta) cães, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Franklin de Almeida Sterman, está de acordo com os princípios éticos de experimentação animal da Comissão de Bioética da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo e foi aprovado em reunião do dia 17 de abril de 2007.

(We certify that the Research "Gray-scale and Doppler sonography of superficial inguinal lymph nodes of female dogs with mammary neoplasia", protocol number 1076/2007, utilizing 50 (fifty) dogs, under the responsibility Prof. Dr. Franklin de Almeida Sterman, agree with Ethical Principles in Animal Research adopted by Bioethic Commission of the School of Veterinary Medicine and Zootechny of University of São Paulo and was approved in the meeting of the day 04/17/2007).

São Paulo, 20 de abril de 2007

Profa Dra Denise Tabacchi Fantoni
Vice-Presidente da Comissão de Bioética
FMVZ/USP

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Nome: MURAMOTO, Caterina

Título: Contribuição da ultra-sonografia para a avaliação de linfonodos inguinais superficiais em cadelas com neoplasia mamária

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Medicina Veterinária

Data: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Assinatura: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Assinatura: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Assinatura: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Assinatura: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Assinatura: _____ Julgamento: _____

*À minha amada família,
meus pais, João Shiguehiro Muramoto e Helenice Maria Sbrogio
Muramoto e meus irmãos, Juhei, Giovana, Francesca, Micaela (e querida
bebezinha a caminho) e Estevão,
preciosidades que cultivo e guardo no coração, cujo amor e apoio
recebidos em todos os momentos da minha vida foram fundamentais
para a minha caminhada até aqui.*

*À minha avó Fortunata do Nascimento Sbrogio, nossa querida vó Nena,
fonte de amor, sabedoria e bravura, exemplo de vida. Sua recente partida
nos deixou saudade. Sua lembrança e seu exemplo nos acompanharão
por toda a vida.*

AGRADECIMENTOS

Durante estes últimos quatro anos de doutorado tantas coisas se passaram, momentos de alegria, de dificuldades e de real tristeza... parte da vida... A todos que direta ou indiretamente participaram desta caminhada para permitir minha chegada até aqui, meus sinceros agradecimentos.

Agradeço especialmente

Ao Prof. Dr. Franklin de Almeida Stermán, pela orientação neste trabalho, pela amizade e confiança e pelo incentivo a participar de diversas atividades acadêmicas, oportunidades de aprendizado.

À Profª Drª Clair Motos de Oliveira, cujo apoio foi fundamental para a realização desta pesquisa e, também, pelas sugestões no exame de qualificação.

À Profª Drª Sílvia Regina Ricci Lucas pelas sugestões no exame de qualificação.

Aos médicos veterinários do Serviço de Obstetrícia e Ginecologia, Marcelo Faustino (por semear a idéia desse estudo) e Mariana Semião Francisco Talib atenciosos e colaboradores, tanto no encaminhamento dos animais estudados neste trabalho, quanto na discussão dos exames. Aos funcionários Elizabeth da Silva Martins, Laercio Antônio da Silva e Nelson de Jesus pelo apoio prestado.

À equipe do Serviço de Patologia Animal, em especial à médica veterinária Luciana Neves Torres, por toda atenção dedicada a esta pesquisa; às funcionárias Romeika Fabricio do Nascimento (in memoriam) e Shirlei Mendes da Silva, sempre dispostas a colaborar na obtenção dos laudos dos exames histopatológicos; também aos funcionários Raimundo Nonato Maciel e Edson Luis de Souza, pela ajuda na localização de materiais para revisão e na destinação de materiais.

À minha mãe e pedagoga Helenice Maria Sbrogio Muramoto que além de tudo que sempre faz por todos nós, também revisou este trabalho.

À minha tia do coração e também pesquisadora Maria Elisabete Sbrogio de Almeida pelo carinho e apoio e pela revisão deste trabalho.

À querida "tia" Silvia Nunes Ueno pela participação na revisão do abstract.

Ao Sr. Ender Savrun, de nacionalidade turca, mas radicado em Seattle-EUA, pela tradução do artigo escrito em turco.

Ao meu cunhado Humberto Maximiliano Meira de Melo pelo trabalho de impressão digital das figuras deste trabalho.

À bioestatística Profª Drª Carine Savalli Redigolo pela colaboração na avaliação estatística.

À médica veterinária do Serviço de Diagnóstico por Imagem, Luciane Maria Kanayama, pela atenção aos meus primeiros passos na ultra-sonografia e pela colaboração no dia-a-dia.

Aos amigos do Instituto Veterinário de Imagem – IVI, Prof. Benedicto Wladimir De Martin, Salvador Luis Rocha Urtado, Brenda Navarro, Eduardo Fava Schmidt, Giovanna Callari César, Mariana Ferreira de Freitas e Mirian Halásc Vac pela compreensão e colaboração para os ajustes de horários.

À Profª Drª Ilka Regina, diretora do Serviço de Iconografia do Hospital Universitário da USP que aceitou meu estágio no serviço de ultra-sonografia do Hospital Universitário e aos médicos radiologistas do serviço Brenda Margatho Ramos Martines, Cleide Kioco Matsuda, Fabio José Guida, João Augusto dos Santos Martines, Marcio Ricardo Taveira Garcia, com os quais acompanhei os exames abdominais e de sistema músculo-esquelético, agregando novos conhecimentos e ao Dr. Ronaldo Olimpio de Campos, o qual, atenciosamente, explicou-me os primeiros passos do exame em modo Doppler.

À Profª Ana Carolina Brandão Campos Fonseca-Pinto pela amizade, pelas sugestões e discussões metodológicas e por me acompanhar na triagem do Centro de Estatística Aplicada do Instituto de Matemática e Estatística da USP.

Ao Prof. Stefano Carlo Filippo Hagen pela amizade e pelas trocas de idéias, pela tradução do artigo em alemão e pela grande ajuda durante a execução do projeto piloto de ultra-sonografia da articulação do ombro, abandonado posteriormente por motivos de volume amostral.

Ao Prof. Antonio Augusto Coppi Maciel Ribeiro pela troca de idéias e sugestão de literatura anatômica relacionada aos linfonodos.

Ao Prof. Dr. Nestor de Barros, do Instituto de Radiologia da Faculdade de Medicina da USP que, gentilmente, recebeu-me como aluna ouvinte na disciplina de pós-graduação “Contribuição dos Métodos de Imagem na Pesquisa em Mastologia”, a qual valeu-me sugestões de referências bibliográficas e a compreensão da atual situação dos métodos de diagnóstico por imagem na área médica, relacionados a prevenção, estadiamento e tratamento de câncer de mama.

À equipe da biblioteca da FMVZ/USP pelos serviços prestados, de revisão do trabalho e de orientação e ajuda na aquisição dos artigos.

Aos secretários do Departamento de Cirurgia Belarmino Ney Pereira e Alessandra Sousa pelo apoio que sempre prestaram.

À Iraci Vieira de Jesus, nossa ajudante em casa, sem a qual a correria do dia-a-dia ficaria mais difícil.

Aos proprietários e às cadelas participantes deste estudo.

“(...) Se um homem não sabe o que uma coisa é, já é um avanço do conhecimento saber o que ela não é.”

Carl Jung

RESUMO

MURAMOTO, C. **Contribuição da ultra-sonografia para a avaliação de linfonodos inguinais superficiais em cadelas com neoplasia mamária** [The contribution of ultrasonography for evaluation of superficial inguinal lymph nodes in bitches with mammary neoplasia]. 2008. 86f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

A avaliação de linfonodos é parte importante do estadiamento das neoplasias mamárias, muito comum em cadelas, podendo auxiliar no estabelecimento do prognóstico e na escolha da melhor conduta terapêutica. Neste trabalho, dentre as várias técnicas de exame que permitem a avaliação de linfonodos, foi utilizada a ultra-sonografia. A avaliação ultra-sonográfica em modo B possibilitou avaliar tamanho, contorno, borda, forma, arquitetura, ecotextura e ecogenicidade do parênquima dos linfonodos e, em modo Doppler, a quantidade e distribuição dos seus vasos internos. Os objetivos deste trabalho foram identificar as características ultra-sonográficas mais importantes utilizadas para classificar os linfonodos em metastáticos e não-metastáticos, estabelecer elementos de confiabilidade do ultrassom como ferramenta para diferenciar linfonodos metastáticos de não-metastáticos e estabelecer procedimentos que permitam ao exame ultra-sonográfico de linfonodos, para essa classificação, ser reprodutível. Foram examinados 63 linfonodos inguinais superficiais de 30 cadelas com tumor em pelo menos uma das mamas inguinais ou abdominais caudais. Após o exame, cada linfonodo foi classificado como metastático ou não-metastático. A impressão diagnóstica do exame ultra-sonográfico foi associada aos resultados do exame histopatológico dos linfonodos obtendo-se uma taxa de concordância de 92,5%, índice de sensibilidade de 94,1%, índice de especificidade de 92%, valor preditivo positivo de 0,8 e valor preditivo negativo de 0,9787. As principais características ultra-sonográficas que classificaram um linfonodo inguinal superficial como metastático foram o contorno irregular, forma arredondada com razão C/E menor que dois, arquitetura desorganizada, ecotextura homogênea ou heterogênea, ecogenicidade alterada, vascularização elevada e de localização periférica. Quanto aos linfonodos não-

metastáticos, as principais características ultra-sonográficas identificadas foram contorno regular, forma ovalada com razão C/E maior que dois, arquitetura preservada, ecotextura preservada, ecogenicidade normal, vascularização discreta a pequena e de localização hilar. O exame ultra-sonográfico dos linfonodos regionais constitui importante ferramenta na detecção de metástase e sugere-se incluí-lo como rotina do estadiamento de neoplasias mamárias em cadelas.

Palavras-chave: Ultra-sonografia. Linfonodo de animal. Neoplasias mamárias. Cadelas. Metástase.

ABSTRACT

MURAMOTO, C. **The contribution of ultrasonography for evaluation of superficial inguinal lymph nodes in bitches with mammary neoplasia** [Contribuição da ultra-sonografia para a avaliação de linfonodos inguinais superficiais em cadelas com neoplasia mamária]. 2008. 86f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

The evaluation of lymph nodes is an important part of the staging in case of mammary tumors, which are very common in female dogs. It can help in establishing a prognosis and choosing the best therapeutic procedures. In this study we used ultrasonography to assess lymph nodes within a variety of imaging techniques. B mode ultrasonography was used to provide information on size, edge, nodal borders, shape, architecture, echotexture and echogenicity of lymph nodes and Doppler ultrasonography to evaluate the quantity and distribution of the intranodal vessels. The objectives of this work were to identify which features in an ultrasound image can be associated to the metastatic or non-metastatic character of a lymph node; to establish the accuracy of the ultrasound as a tool to differentiate between metastatic and non-metastatic behavior and to establish procedures that permit the reproducibility of the results. Sixty three lymph nodes in thirty female dogs with mammary tumors were examined. We chose female dogs that had involvement of at least one of the inguinal or caudal abdominal mammary glands. Ultrasound imaging and histopathological exams were performed for each lymph node. Based on its ultrasound imaging, each lymph node was classified as metastatic or non-metastatic. When the ultrasound diagnostic was matched to the results of the histopathologic exam it was found that the classification of the lymph nodes using ultrasound imaging was correct in 92.5% of the cases, with sensibility of 94.1%, specificity of 92%, positive predictive value of 0.8 and negative predictive value of 0.9787. The main features in an ultrasound image associated with a metastatic superficial inguinal lymph node were irregular edge, round shape with long to short axis ratio lower than 2, loss of internal structure, homogeneous or heterogeneous echotexture, alteration of the echogenicity and high and peripheral vascularity. Relating to non metastatic

lymph nodes, the main ultrasonographic characteristics were regular edge, oval shape with long to short axis ratio higher than 2, maintenance of internal structure, normal echo genetics and low hilar vascularity. The ultrasound imaging of regional lymph nodes is an important tool to detect metastasis and it is suggested that it becomes a regular procedure in the staging of canine mammary tumors.

Key words: Ultrasonography. Lymph node. Mammary tumor. Female dog. Metastasis.

LISTA DE QUADROS

- Quadro 1 – Categorias das características ultra-sonográficas dos linfonodos inguinais superficiais de cadelas avaliadas em modo B – São Paulo – 2008 52
- Quadro 2 – Categorias das características ultra-sonográficas da vascularização de linfonodo inguinais superficiais de cadelas avaliadas em modo Doppler de amplitude - São Paulo - 2008 .. 52

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Imagens ultra-sonográficas de linfonodos inguinais superficiais de cadelas com tumor na mama. O diagnóstico histopatológico do linfonodo e do tumor (Dx) e as características ultra-sonográficas em modo B estão apresentadas para cada imagem identificada de A até F. **A**: linfonodo não-metastático (Dx: carcinoma simples túbulo-papilífero grau II); contorno regular, borda pouco definida, ovalado, arquitetura e ecotextura preservadas, ecogenicidade normal, razão C/E:3,88; **B**: linfonodo não-metastático (Dx: carcinoma papilífero simples); contorno regular, borda definida, ovalado/alongado, arquitetura e ecotextura preservadas, ecogenicidade normal, razão C/E:8,06; **C**: linfonodo não-metastático (Dx: carcinoma complexo grau I); contorno irregular, borda definida, ovalado, arquitetura preservada, ecotextura grosseira, ecogenicidade normal, razão C/E:2,68; **D**: linfonodo metastático (Dx: carcinoma simples sólido invasivo grau III); contorno irregular, borda definida, amorfo, arquitetura desorganizada, ecotextura grosseira, hipoecogênico, razão C/E:1,58; **E**: linfonodo metastático (Dx: carcinoma simples sólido invasivo grau III); contorno regular, definido, ovalado, arquitetura desorganizada, ecotextura homogênea, hipoecogênico, razão C/E: 2,78; **F**: linfonodo metastático (Dx: carcinoma simples anaplásico grau III); contorno irregular, borda definida, arredondado, arquitetura desorganizada, ecotextura heterogênea, hiperecogênico, razão C/E: 1,46..... 60

Figura 2 – Imagens ultra-sonográficas de linfonodos inguinais superficiais de cadelas com tumor na mama. O diagnóstico histopatológico do linfonodo e do tumor (Dx) e as características ultra-sonográficas em modo Doppler de amplitude estão apresentadas para cada imagem identificada de A até F. **A**: linfonodo não-metastático (Dx: carcinoma simples túbulo-papilífero grau I); vascularização moderada e hilar; **B**: linfonodo não-metastático (Dx: carcinoma papilífero simples); vascularização discreta/pequena e hilar; **C**: linfonodo metastático (Dx: carcinoma simples anaplásico grau III); vascularização moderada e periférica; **D**: linfonodo metastático (Dx: carcinoma simples anaplásico grau III); vascularização elevada e mista; **E**: linfonodo metastático (Dx: carcinoma simples papilífero grau I); vascularização moderada e mista; **F**: linfonodo não-metastático (Dx: carcinoma complexo grau I); vascularização moderada/elevada e mista. 61

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 – Distribuição dos linfonodos inguinais superficiais em metastáticos e não-metastáticos, classificados pelos exames histopatológico e ultra-sonográfico. São Paulo, 2008..... 55
- Tabela 2 – Frequência (em número e porcentagem) de cada característica ultra-sonográfica avaliada nos modos B e Doppler de amplitude nos linfonodos não-metastáticos e metastáticos, com os respectivos níveis descritivos (p). São Paulo, 2008..... 59

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

abd.	Abdominal
ACR	American College of Radiology
BI-RADS [®]	Breast Imaging Reporting Data System
BI-RADS [®] -US	Breast Imaging Reporting Data System Atlas – Ultrasound
Cm	centímetros
cm ³	centímetro cúbico
D	direito
E	esquerdo
Dx	diagnóstico histopatológico do tumor na mama
FMVZ	Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia
HOVET	Hospital Veterinário
HP	histopatológico
ing.	inguinal
IP	Índice de pulsatilidade
IR	Índice de resistividade
IUAC	International Union Against Cancer
Kg	quilograma
linf.	Linfonodo inguinal superficial
M	metastático
MHz	megahertz
MRI	ressonância magnética
n	número ou quantidade de linfonodos
NM	não-metastático
OMS	Organização Mundial de Saúde
OSH	ovário salpingo histerectomia
p	Nível descritivo
PET/CT	Tomografia por emissão de pósitrons acoplado a um tomógrafo helicoidal
Razão C/E	razão entre comprimento e espessura

ret.	retriever
SRD	sem raça definida
TC	Tomografia computadorizada
TNM	Tumour Node Metastasis
US	ultra-sonográfico
USP	Universidade de São Paulo
VP-	Valor preditivo negativo
VP+	Valor preditivo positivo

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
®	marca registrada
<	menor
=	igual
...	dado não disponível
-	valor numérico nulo
±	mais ou menos

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	20
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	23
3 MATERIAL E MÉTODO	49
4 RESULTADOS	55
5 DISCUSSÃO	63
6 CONCLUSÃO	72
REFERÊNCIAS	73
APÊNDICES.....	78

1 INTRODUÇÃO

A neoplasia mamária é considerada o tumor mais comum em cadelas não castradas (SAUTET et al., 1992; SORENMO, 2003; KARAYANNOPOULOU et al., 2005) e o grau de comprometimento dos linfonodos regionais é fator determinante para a sobrevivência dos pacientes que apresentam a forma maligna da doença (HELLMÉN et al., 1993; SORENMO, 2003; KARAYANNOPOULOU et al., 2005).

A avaliação de linfonodos é recomendada, como parte do estadiamento, em todos os pacientes com suspeita de tumores mamários malignos, para auxiliar no estabelecimento do prognóstico e da melhor conduta terapêutica a ser seguida (HELLMÉN et al., 1993; SORENMO, 2003; KARAYANNOPOULOU et al., 2005). Várias técnicas de exame permitem a avaliação de linfonodos, cada uma com suas vantagens e limitações (BRUNETON; RUBATELLI; SOLBIATI, 1998; NYMAN et al., 2004) na tentativa de detectar alterações que contribuam para a diferenciação de características benignas e malignas de linfonodos (NYMAN et al., 2004).

Com os avanços da tecnologia, atualmente já existem modalidades que além de fornecer informação anatômica provê informação funcional do linfonodo, como a PET/CT (Tomografia por emissão de pósitrons acoplado a um tomógrafo helicoidal) e a Imagem por ressonância magnética com nanopartículas, sendo consideradas superiores às outras modalidades por serem de grande precisão na detecção do menor espalhamento tumoral para linfonodos regionais (TORABI; AQUINO; HARISINGHANI, 2004).

A palpação é uma das principais maneiras de se detectar aumento de tamanho de linfonodos, os quais, quando pequenos, podem não ser identificados nem mesmo por um oncologista experiente, de acordo com Bruneton, Rubatelli e Solbiati (1998). Tem como desvantagens a possibilidade de acusar erroneamente outra estrutura como sendo linfonodo e não permitir avaliação interna do parênquima, apresentando baixa sensibilidade na detecção do potencial de malignidade do linfonodo (NYMAN et al., 2005).

A tomografia computadorizada (TC) permite a avaliação do tamanho, densidade radiográfica e número de linfonodos, porém o seu custo-benefício é fator

limitante de seu uso em larga escala na medicina veterinária (FONSECA PINTO, 2003).

A ressonância magnética (MRI) parece ser o método mais eficaz para a determinação da extensão local do câncer de mama no ser humano, mas para a avaliação de linfonodos ainda é considerada inferior ao exame ultra-sonográfico (STAVROS, 2006).

Em geral, a TC e a MRI atêm-se a critérios morfológicos e apresentam baixa precisão na diferenciação de linfonodos, principalmente porque metástases podem estar presentes em linfonodos não aumentados e porque nem todo linfonodo aumentado tem infiltração neoplásica maligna (TORABI; AQUINO; HARISINGHANI, 2004).

Norris et al. (1982) discutem que a cintilografia constitui uma técnica simples, não invasiva, segura e precisa na detecção de metástases em linfonodos de cadelas com tumor na mama, apesar do alto custo do seu equipamento limitar sua utilização a hospitais-escola e à pesquisa.

A ultra-sonografia, técnica segura, disponível (TORABI; AQUINO; HARISINGHANI, 2004), de custo relativamente baixo e não invasiva, permite a avaliação em tempo real da forma, tamanho, arquitetura, textura, contornos e ecogenicidade do parênquima do linfonodo e em modo Doppler avalia a presença e distribuição dos seus vasos internos (DRAGONI et al., 1999; NYMAN et al., 2004). Os modos B (em escala de cinza) e Doppler, quando associados, aumentam a sensibilidade e a especificidade da técnica na diferenciação dos processos de caráter benigno e maligno, mas a confirmação diagnóstica, de qualquer forma, somente será obtida pela avaliação citológica ou histopatológica (BLEVINS, 2002; DRAGONI et al., 1999; EKSIÖGLU; ÖZDEMİR; ÖZDEMİR, 2003; NYMAN et al., 2004). O exame ultra-sonográfico não deve ser usado como substituto de exames clínico e laboratoriais ou radiográficos, mas sim conjuntamente, para que somando-se todas as informações disponíveis seja estabelecido um diagnóstico presuntivo mais preciso (BLEVINS, 2002).

A ultra-sonografia tem sido proposta para pesquisa de alterações em linfonodos cervicais, mamários e inguinais em seres humanos desde 1984, época em que se afirmava não ser possível a visibilização de linfonodos normais pelo ultrassom. Com o avanço da tecnologia e desenvolvimento de transdutores de alta

freqüência cada vez mais foi possível identificar pequenos detalhes estruturais (BRUNETON; RUBATELLI; SOLBIATI, 1998).

Tschammler et al. (1996) colocam-se entre os pioneiros na utilização do modo Doppler colorido para avaliação de vasos intranodais na tentativa de diferenciar processos de aspecto benigno e maligno. Discutem que mesmo com o uso de transdutores de alta freqüência não se pode avaliar os vasos sanguíneos do linfonodo *in vivo* com ultra-som em modo B que, apesar de mostrar alta sensibilidade na detecção de alterações no tamanho, forma e ecogenicidade, apresenta insuficiente taxa de concordância diagnóstica na diferenciação de processos benignos e malignos.

Em relação ao paciente oncológico, na opinião de Torabi, Aquino e Harisinghani (2004), o profissional da área de diagnóstico por imagem tem como principais funções: possibilitar um preciso estadiamento do tumor, auxiliando no planejamento médico, cirúrgico e nas intervenções radiativas; monitorar a resposta à terapia e supervisionar o paciente após tratamento curativo. Desta forma, a avaliação do linfonodo é parte desse processo e, por haver diferentes modalidades de diagnóstico por imagem, a escolha da mais apropriada para cada caso deve levar em conta as taxas de precisão e sensibilidade da técnica escolhida, o custo-benefício de cada uma, sua disponibilidade e a experiência do radiologista na obtenção e interpretação das imagens (TORABI; AQUINO; HARISINGHANI, 2004).

A proposta deste trabalho, que utilizou a técnica ultra-sonográfica, em modo B e em modo Doppler de amplitude, para avaliação de linfonodos inguinais superficiais em cadelas com tumor na mama, visou complementar o estadiamento dessas pacientes e contribuir para o estabelecimento de ferramenta diagnóstica que preceda técnicas invasivas ou menos disponíveis.

Este estudo teve por objetivos: identificar as características ultra-sonográficas mais importantes utilizadas para classificar os linfonodos inguinais superficiais em metastáticos e não-metastáticos; estabelecer elementos de confiabilidade do ultra-som como ferramenta para diferenciar linfonodos metastáticos de não-metastáticos e estabelecer procedimentos que permitam ao exame ultra-sonográfico de linfonodos, para essa classificação, ser reprodutível.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A neoplasia mamária, tumor mais comum em cadelas não castradas ou castradas tardiamente (NORRIS et al., 1982; SAUTET et al., 1992; MISDORP et al., 1999; KARAYANNOPOULOU et al., 2001; SORENMO, 2003; EGENVALL et al., 2005; ITOH et al., 2005; KARAYANNOPOULOU et al., 2005), tem, na forma maligna, elevada frequência (LOAR, 1992; TORRES, 2002; SORENMO, 2003; EGENVALL et al., 2005; KARAYANNOPOULOU et al., 2005).

As glândulas mamárias abdominais caudais e inguinais são as mais frequentemente acometidas por neoplasias em cadelas, mas parece não haver diferença no prognóstico em relação à glândula mamária afetada (SORENMO, 2003). A presença de mais de um nódulo tumoral em uma ou mais mamas supera 60% do total de casos de neoplasia em glândula mamária. Tais tumores podem apresentar tipos histológicos diferentes no mesmo animal (BENJAMIN; LEE; SAUNDERS, 1999; MISDORP et al., 1999; SORENMO, 2003).

O sistema linfático é considerado a principal rota de metástases de neoplasia mamária canina. A drenagem linfática de glândulas mamárias tem sido investigada e descrita por técnicas anatômicas, radiográficas (PATSIKAS et al., 2006) e cintilográficas (PEREIRA, 2003, 2005).

Diferentes trabalhos são concordantes em descreverem que a linfa de todas as mamas abdominais caudais e inguinais das cadelas é drenada para o linfonodo inguinal superficial ipsilateral, o qual também tem participação, em frequência variável conforme o trabalho, na drenagem da mama abdominal cranial (ADAMS, 1986; SAUTET et al., 1992; EVANS; DELAHUNTA, 2001; SORENMO, 2003; PATSIKAS et al., 2006) exceto na pesquisa de Pereira (2005) em que não houve drenagem do radiofármaco injetado na mama abdominal cranial para o linfonodo inguinal superficial em nenhuma das cinco cadelas.

As cadelas apresentam um linfonodo inguinal superficial de cada lado, embora não seja rara a ocorrência de dois. Costumam ser palpáveis dorso-lateralmente às mamas inguinais. Fazem parte de sua área de drenagem a pele do abdome ventral e do períneo, cauda, membro pélvico, musculatura do abdome, vulva, clitóris e os três pares de glândulas mamárias caudais (abdominais craniais,

abdominais caudais e inguinais). Os seus vasos linfáticos eferentes drenam para os linfonodos ilíacos mediais (NICKEL; SCHUMMER; SEIFERLE, 1981).

As conexões interglandulares podem ocorrer entre glândulas mamárias adjacentes da mesma cadeia e, de forma muito mais rara, entre glândulas da cadeia mamária contralateral (SAUTET et al., 1992). No estudo de Patsikas et al. (2006), conexões linfáticas entre a glândula mamária neoplásica e a normal adjacente foram vistas em apenas um caso. Apesar de alguns autores terem mencionado a possibilidade de interconexões entre mamas de diferentes cadeias, do total de 141 cães envolvidos no estudo de Sautet et al. (1992), em nenhum foi observado tal fato.

Apesar da forma maligna do tumor mamário ser relativamente freqüente na espécie canina, existe grande variação das porcentagens de sua ocorrência entre os diferentes trabalhos de pesquisa, variação essa que chega a ser de 26% a 73% de acordo com Karayannopoulou et al. (2005) e de 34 a 93% segundo Itoh et al. (2005). O carcinoma é considerado a forma maligna mais comum de tumor na mama de cadelas (MORRISON, 2002; TORRES, 2002; CHUN; GARRET, 2005; KARAYANNOPOULOU et al., 2005), seguido pelos tumores malignos mistos e sarcomas (FIDLER; BRODEY, 1967; SAUTET et al., 1992).

Os tumores mamários malignos das cadelas têm grande potencial para metastatizar, gerando uma sobrevida significativamente menor em relação às portadoras de neoplasias benignas. O risco de ocorrência de metástase e o padrão da metástase variam de acordo com o tipo de tumor (epitelial, mioepitelial ou mesenquimal), diferenciação histológica e fatores prognósticos clínicos (MISDORP et al., 1999; SORENMO, 2003).

Os fatores prognósticos mais importantes relacionados à neoplasia mamária canina são o tipo histológico do tumor, o grau de invasão e de diferenciação, o tamanho do tumor, o comprometimento de linfonodos (KARAYANNOPOULOU et al., 2001; CHUN; GARRET, 2005) e metástases a distância (LOAR, 1992; CHUN; GARRET, 2005). Em pacientes humanos com câncer na mama, a presença de metástase no linfonodo, o diâmetro máximo do linfonodo e o grau histológico da metástase são considerados os indicadores prognósticos mais importantes. O risco de ocorrência de metástase para o linfonodo é maior conforme aumenta o diâmetro máximo do tumor e o seu grau histológico (STAVROS, 2006).

O estadiamento do câncer de mama em mulheres baseia-se no tamanho do tumor, no comprometimento metastático de linfonodos regionais e na presença de

metástases à distância, sendo, a condição do linfonodo axilar, o fator prognóstico de maior importância nos casos de câncer em estágio inicial, além de decisivo no planejamento de terapia adjuvante sistêmica (ESEN et al., 2005). Em animais, de forma semelhante, o estadiamento objetiva avaliar a condição de saúde da cadela com tumor na mama, determinar a extensão do tumor, fornecendo informações sobre o prognóstico que auxiliará no planejamento do tratamento e na decisão do proprietário a respeito da conduta a ser tomada (SORENMO, 2003). A avaliação de linfonodos regionais para pesquisa de metástases de tumores primários é essencial no estadiamento de cães com câncer (NYMAN et al., 2005).

Karayannopoulou et al. (2001) citam um trabalho em que 80% dos cães com metástases de neoplasia mamária em linfonodos apresentaram recidiva do tumor em até seis meses pós cirurgia, enquanto nos sem envolvimento do linfonodo, a recorrência foi de 30%, em até dois anos pós-cirurgia.

O procedimento cirúrgico ainda permanece como tratamento de escolha para o câncer mamário embora, freqüentemente, como único tratamento, não promova cura. Em muitos casos no momento da mastectomia, já existe o estabelecimento de micrometástases que permitirão a progressão da doença. A quimioterapia como adjuvante à cirurgia tem apresentado resultados positivos no controle de metástases à distância, aumentando o intervalo livre de doença ou o tempo de sobrevivência após a cirurgia e apesar de ser usada rotineiramente em mulheres com câncer mamário ainda há pouca documentação científica sobre seu efeito no tempo de sobrevivência em cães (KARAYANNOPOULOU et al., 2001; CHUN; GARRET, 2005).

Karayannopoulou et al. (2001) avaliaram o tempo de sobrevivência de cadelas com tumor na mama com e sem a instituição de tratamento quimioterápico pós mastectomia com 5-fluoro-uracil associado a ciclofosfamida. Ambos os grupos eram compostos por oito cadelas com tumores maiores que cinco centímetros de diâmetro, dos tipos carcinoma e/ou sarcoma, de aspectos clínicos e histopatológicos semelhantes para permitir comparação. O grupo que recebeu tratamento quimioterápico apresentou tempo de sobrevivência significativamente melhor que o grupo controle, sendo que todas as cadelas, inclusive as duas com metástase em linfonodo no momento da cirurgia sobreviveram por mais de dois anos pós mastectomia, sem manifestar evidências de metástase pulmonar ou recidiva local. Em contrapartida, no grupo que não recebeu tratamento quimioterápico, apenas

duas sobreviveram por mais de dois anos pós mastectomia; as duas cadelas com metástase em linfonodo vieram a óbito por metástases pulmonares um mês após a mastectomia, e as demais desenvolveram metástase pulmonar e morreram de um a 20 meses após a cirurgia.

A maior causa de morbidade e mortalidade por câncer é a sua capacidade de produzir metástases e apesar dos progressos na determinação do diagnóstico precoce e no tratamento de tumores malignos, muitos passos sobre os mecanismos de sua disseminação permanecem desconhecidos. Os linfonodos têm papel essencial no controle da progressão tumoral, podendo desenvolver complexas reações imunes, em resposta a antigenicidade de células tumorais. Podem capturar e destruir células tumorais invasoras ou inibir temporariamente sua disseminação e, conforme o caso, em não havendo indícios de disseminação vascular do tumor, permite-se pensar em intervenção cirúrgica (IOACHIM, 1994).

As metástases tumorais são consideradas fenômenos complexos formados por uma série de eventos interdependentes que incluem o destacamento de células do tumor primário, seu avanço pela matriz tumoral, penetração através da membrana dos vasos linfáticos e sanguíneos atingindo a circulação, gerando, então, a formação de colônias independentes em órgãos distantes do tumor primário, com seus próprios fatores de crescimento e suprimento vascular (IOACHIM, 1994).

A disseminação dos tumores mamários normalmente inicia-se por invasão local, crescimento intraductal mamário e pelo sistema linfático para posteriormente atingir a corrente sanguínea produzindo metástases à distância (STAVROS, 2006). Em cadelas, apesar da disseminação por via linfática freqüentemente preceder a por via venosa, sugere-se que esta possa ocorrer primeiramente em alguns casos em que metástases pulmonares são detectadas sem a evidência de comprometimento de linfonodos (FIDLER; BRODEY, 1967).

Os tumores malignos de origem epitelial costumam se disseminar através dos vasos linfáticos para linfonodos regionais e pulmão e os de origem mesenquimal, por via hematogena, diretamente para os pulmões (SORENMO, 2003; KARAYANNOPOULOU et al., 2005). A maioria dos tumores mamários na cadela é de origem epitelial, alguns de origem mista, mioepitelial e epitelial, e poucos têm origem mesenquimal (SORENMO, 2003).

O comprometimento metastático de linfonodos axilares em pacientes humanos com câncer mamário representa estadio 3 no Sistema *Tumour Node*

Metastasis (TNM). O sistema TNM desenvolvido pela *International Union Against Cancer* (IUAC) consiste em um sistema de classificação dos tumores malignos com base nos exames físico e de diagnóstico por imagem e é utilizado em muitos estudos. De forma simplificada considera o local e tamanho do tumor primário (T), o envolvimento de linfonodos regionais (N) e a presença de metástases à distância (M), estabelecendo quatro estádios: estadio 0 (zero) quando a neoplasia é pré-invasiva, ainda não visualizada; estadio 1 quando o tumor ainda estiver confinado ao órgão de origem; 2 quando houver espalhamento do tumor para o tecido adjacente ao órgão de origem; 3 quando houver metástase para linfonodos regionais e 4 quando houver metástases para órgãos distantes. O aumento do estadio de classificação indica uma piora significativa no prognóstico do paciente e, portanto, o diagnóstico de metástase tumoral para linfonodos é importante tanto para o estabelecimento do prognóstico como para a instituição da terapia (IOACHIM, 1994; SORENMO, 2003).

O comprometimento metastático dos linfonodos regionais tende a ser gradual, envolvendo um linfonodo de cada vez, sendo comum o acometimento expressivo de um, enquanto pouco ou nada é observado em outro da mesma região, fato não observado nos processos meramente inflamatórios nos quais há alterações simultâneas de todos os linfonodos da cadeia. De forma semelhante ocorre em relação à simetria entre os lados direito e esquerdo; o comprometimento unilateral favorece o diagnóstico para neoplasia, porém não exclui processo inflamatório em decorrência de infecção bacteriana unilateral da mama ou do braço no caso dos linfonodos axilares em seres humanos (STAVROS, 2006).

A disseminação metastática linfática, nos casos de neoplasia mamária na espécie humana, costuma ocorrer primeiramente para os linfonodos axilares inferiores, posteriormente para os médios e, então, para os superiores. O linfonodo denominado sentinela é aquele para onde drena primeiramente a linfa da região afetada pelo processo neoplásico, na maioria das vezes corresponde ao linfonodo axilar inferior e, ao encontrar o sentinela livre de metástase existe uma probabilidade de 95% de não haver comprometimento dos linfonodos axilares superiores, permitindo evitar uma dissecação axilar maior apenas para estadiamento, reduzindo a morbidade associada aos procedimentos axilares. É comum o uso de procedimentos cintilográficos associados a corantes para detectar o linfonodo sentinela (STAVROS, 2006).

A dissecação do linfonodo axilar como método de pesquisa de metástases em mulheres, para fins diagnósticos, é associada à importante morbidade principalmente por linfedema, dor, falta de flexibilidade e fraqueza na região do ombro. De forma crescente vem sendo reconhecido que nem todos os pacientes precisam ser submetidos a tal dissecação, cada vez mais substituída pela biópsia de linfonodo sentinela, procedimento menos invasivo, com menor taxa de complicações, mas que exige mais tempo e experiência do cirurgião, além de apresentar um índice de falso-negativos de 2 a 5% quando realizado por um cirurgião experiente e de até 40% na fase inicial de treinamento (ESEN et al., 2005).

Alguns autores chegam a citar que aproximadamente 50% das cadelas que sofrem mastectomia em bloco como parte da terapia para tumor na mama têm comprometimento metastático de linfonodos mas que, segundo eles, este fato parece não ter a importância prognóstica dada aos pacientes humanos. Todavia, a avaliação de metástases em linfonodos de cadelas com neoplasia mamária é importante para definir a extensão da doença no estadiamento inicial e para determinar a resposta à terapia instituída no monitoramento terapêutico (NORRIS et al., 1982).

Métodos não-invasivos que possam predizer a condição do linfonodo no momento pré-operatório têm sido investigados. Vários trabalhos, incluindo os focados à detecção de metástases em linfonodos de mulheres com câncer na mama, têm avaliado o papel do ultra-som, em modo B e em modo Doppler colorido, como forma de diferenciar linfonodos com processos benignos e malignos e resultados promissores têm sido apresentados (ESEN et al., 2005).

Os linfonodos são pequenas estruturas normalmente ovaladas ou riniformes localizadas ao longo dos vasos linfáticos, com comprimento variável. Diversos vasos linfáticos aferentes penetram a superfície cortical do linfonodo trazendo a linfa para um denso plexo subcapsular de pequenos canais, de onde a linfa segue para o seio subcapsular, posteriormente para os seios corticais radiais e daí para um grande seio medular que converge para um único vaso linfático eferente, que deixa o linfonodo pela chanfradura hilar, local onde entram e saem, também, os vasos sanguíneos. Os linfócitos B são produzidos nos centros germinativos dentro dos folículos linfóides do córtex e os linfócitos T encontram-se nos centros germinativos da região cortical extrafolicular, na região paracortical e na medular (VALLI; PARRY, 1993; CHAMMAS; SAITO; CERRI, 2004; STRAVOS, 2006).

A principal função do linfonodo é o reconhecimento de antígenos e a produção de anticorpos (CHAMMAS; SAITO; CERRI, 2004; STRAVOS, 2006). Dessa interação antígeno-célula linfóide podem ser gerados diferentes padrões de resposta no linfonodo, cuja identificação pode colaborar para a determinação do diagnóstico da linfonodopatia. O aumento de tamanho, por exemplo, é uma das reações mais comuns a estímulos antigênicos, mas que, neste caso, pode ser secundário a vários fatores: maior demanda linfocitária em resposta antigênica, por infiltração de células inflamatórias frente a um processo infeccioso, proliferação *in situ* de linfócitos malignos e macrófagos e por infiltração de célula maligna metastática (CHAMMAS; SAITO; CERRI, 2004). Em processos neoplásicos a reação nos linfonodos mais próximos ao foco primário de malignidade costuma ser mais significativa do que a de linfonodos distantes (VALLI; PARRY, 1993).

Diagnosticar o tipo de alteração presente em linfonodos superficiais é de suma importância para o planejamento terapêutico em pacientes com suspeita de tumor maligno. Diversos estudos demonstram a maior sensibilidade da ultrasonografia frente a palpação na detecção de linfonodos aumentados em pacientes com suspeita de metástases em linfonodos regionais (VASSALO et al., 1992).

Uma das vantagens da avaliação ultra-sonográfica sobre outras modalidades de imagem na avaliação de linfonodos é a facilidade de escaneamento permitindo livre rotação do plano de corte e fácil identificação do diâmetro máximo e mínimo no eixo escolhido, característica auxiliar na diferenciação das linfonodopatias (VASSALO et al., 1992).

A ultra-sonografia de linfonodos é indicada em diversas circunstâncias, cada uma com sua importância no auxílio à determinação do diagnóstico definitivo. É essencial que o ultra-sonografista que examina a mama em pacientes humanos conheça os padrões de normalidade e anormalidade dos linfonodos, pois apesar de pequena é significativa a porcentagem das tumorações causadas por linfonodo, palpáveis ou observadas à mamografia. Até mesmo o fato de se identificar linfonodo com aspecto definitivamente benigno evitando realização de novos exames de imagem, biópsia ou acompanhamento em curto intervalo de tempo já justifica a realização do exame. A avaliação dos linfonodos constitui, também, componente importante na determinação da extensão local da doença, necessária para determinar o tratamento correto, minimizar a quantidade de cirurgias e diminuir o risco de recidiva local (STAVROS, 2006).

Stavros (2006) cita, ainda, como indicações relacionadas à neoplasia mamária em pacientes humanos o uso do exame ultra-sonográfico como ferramenta para orientar biópsias de linfonodo, orientar injeção de radionuclídeos na identificação de linfonodo sentinela e avaliar pacientes com ruptura de implantes de silicone, captado por via linfática e acumulado nos seios medulares dos linfonodos.

O ACR BI-RADS®-US (American College of Radiology Breast Imaging Reporting Data System Atlas – Ultrasound) é produto do esforço coletivo de membros de vários comitês do American College of Radiology com a cooperação do National Cancer Institute, dos Centers for Disease Control and Prevention, da Food and Drug Administration, da American Medical Association, do American College of Surgeons e do College of American Pathologists, visando a padronizar a terminologia utilizada na área de ultra-som da mama e fornecer um sistema de descrição e de classificação para tecido mamário e para as lesões que por ventura estiverem nele presentes à semelhança do ACR BI-RADS® já existente para o exame mamográfico.

Na ausência de achados ultra-sonográficos específicos para distinguir um processo metastático no linfonodo de um reativo benigno, frente a uma suspeita de processo maligno indica-se a continuação da investigação e correlação clínica. Em função do processo de substituição de tecido normal do linfonodo por tecido tumoral poder ser gradual, a comparação de alterações por exames seriados pode ser interessante. Presença de espessamento focal ou difuso do córtex e de microcalcificações em linfonodos intramamários, aumento e arredondamento do linfonodo, adelgaçamento ou ausência de gordura hilar em linfonodos axilares, protuberância focal ou área de maior ecogenicidade na cortical são características indicativas de anormalidades e podem, dependendo do caso, sugerir envolvimento metastático em pacientes com câncer de mama (AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY, 2003).

A indicação de pesquisa de metástase em linfonodo sentinela é reforçada quando a avaliação da mama é categorizada como BI-RADS US 5, de alto risco para malignidade (95% de chance), em que recomenda-se tratamento definitivo da lesão com retirada do linfonodo sentinela para investigação (AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY, 2003), denotando sua importância para tratamento e prognóstico.

Esen et al. (2005), no estudo ultra-sonográfico para pesquisa de metástases em linfonodos axilares não palpáveis de mulheres com câncer na mama,

considerado o maior trabalho na categoria até a data de sua realização, obtiveram uma sensibilidade e especificidade de 80,7% e 94,3% e índice de precisão de 87,9% para a avaliação em modo B, valores esses que passaram a 86,5%, 93,2% e 90,5%, quando associado ao modo Doppler de amplitude, indicando que o ultra-som é uma técnica bem sucedida e confiável para avaliar essa classe de pacientes, com linfonodos não palpáveis.

Por meio do exame ultra-sonográfico em modo B, ou modo convencional que adquire uma imagem bidimensional em tons de cinza, em tempo real (NYLAND; MATOON; WISNER, 1995), é possível medir o comprimento do linfonodo no maior e no menor eixo e calcular a razão entre essas duas medidas, avaliar a ecogenicidade, forma, definição do contorno, presença ou não de reforço acústico posterior e o hilo do linfonodo (NYMAN et al., 2005).

No modo Doppler colorido que avalia a presença de fluxo vascular indicando sua velocidade e direção (NYLAND; MATOON; WISNER, 1995) e no modo Doppler de amplitude, também denominado power Doppler, que apesar de não exibir direção de fluxo é mais sensível que o Doppler colorido na detecção de sinais mais fracos provenientes de vasos menores (STEINKAMP, 2002), pode ser avaliada a distribuição vascular do linfonodo e classificada, quando presente, em hilar, periférica e mista e, quanto à quantidade em pequena, moderada e elevada (NYMAN et al., 2005).

A análise espectral, que consiste no exame do espectro de onda que expressa as variações nas frequências ou velocidades geradas pelas hemácias em movimento no sangue de acordo com o tempo (CERRI; MÓLNAR; VEZOZZO, 1996), é utilizada para medir a velocidade do fluxo sanguíneo no interior dos vasos e os índices de pulsatilidade (IP) e resistividade (IR), modos quantitativos para analisar a resistência vascular (NYMAN et al., 2005).

O desenvolvimento de transdutores de alta resolução para aparelhos de ultra-som tem possibilitado a visualização até de linfonodos normais e, apesar de alguns autores relatarem a visibilização de apenas 35 a 65% dos linfonodos em seus trabalhos, Esen et al. (2005) conseguiram visibilizar 98,8%, utilizando equipamento de alta resolução e modo de imagem harmônica (ESEN et al., 2005).

A identificação dos linfonodos superficiais depende da experiência do operador e do uso de equipamento adequado, o que inclui transdutores de alta frequência, maior que 7,5 megahertz (MHz) (CHAMMAS; SAITO; CERRI, 2004). Os

transdutores de maiores freqüências produzem uma melhor resolução espacial de estruturas mais superficiais e permitem a localização ocasional de linfonodos normais e a diferenciação do seu hilo ecogênico central e do córtex periférico hipoecogênico, lembrando que para regiões mais profundas apresenta baixa resolução (VASSALO et al., 1992).

Apesar de haver relativamente pouca informação a respeito do aspecto ultrasonográfico de linfonodos em cães, em medicina humana já existem muitas descrições das características ultra-sonográficas de linfonodos normais e anormais, constituindo um importante exame na avaliação do tamanho, forma, arquitetura interna e contornos desses órgãos. A utilização do modo Doppler permite, em muitos casos, a avaliação da presença e distribuição de vasos sanguíneos intranodais, os quais podem sofrer alterações qualitativas e quantitativas em processos neoplásicos e inflamatórios (NYMAN et al., 2005).

Nyman et al. (2005) avaliaram por meio da ultra-sonografia 318 linfonodos superficiais de 142 cães, utilizando equipamento com transdutor de alta freqüência, de 7 a 14MHz e concluíram que o exame ultra-sonográfico dos linfonodos fornece informações úteis na caracterização de linfonodos e na diferenciação das linfonodopatias de aspecto benigno ou maligno. Os exames citológico ou histopatológico consideraram 100 linfonodos como normais, 97 com alterações inflamatórias, 93 com neoplasia primária tipo linfoma e 28 com alteração secundária metastática de tumores diversos.

Dentre os tipos de linfonodos avaliados no trabalho de Nyman et al. (2005), os linfonodos mandibulares e poplíteos foram identificados todas as vezes em que pesquisados, os cervicais superficiais na maioria das vezes, os inguinais superficiais foram considerados de identificação difícil, necessitando período de aprendizado e os axilares foram os de localização mais difícil em cães normais, de acordo com os autores, fato justificado pela localização mais profunda e semelhança de ecogenicidade em relação ao tecido adiposo adjacente.

No trabalho de Nyman et al. (2005) cada linfonodo foi considerado, para fins de análise estatística, como uma observação independente, pois avaliações anteriores haviam demonstrado que o fato de se avaliar vários linfonodos do mesmo animal gerava discreta interferência ou mesmo nenhuma interferência em alguns casos.

Várias pesquisas com linfonodos em seres humanos, principalmente os da região cervical e axilar, vêm investigando os aspectos ultra-sonográficos que possam prever quando uma linfonodopatia é associada a processo maligno ou benigno na tentativa de auxiliar no estadiamento da doença e na determinação do prognóstico.

Os linfonodos normais na espécie humana normalmente apresentam-se como órgãos achatados, com forma elíptica, cuja imagem em corte transversal assemelha-se a de uma letra “C”; possuem um córtex relativamente hipoecogênico e hilo e mediastino relativamente hiperecogênicos. À avaliação com Doppler colorido ou de amplitude é comum identificar a artéria nutriente na região hilar, sendo a veia nem sempre visualizada (AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY, 2003; STAVROS, 2006).

As características ultra-sonográficas em modo B e em modo Doppler que podem auxiliar na tentativa de diferenciação entre um linfonodo acometido por processo inflamatório ou por neoplasia em pacientes humanos são o tamanho, forma, ecogenicidade, arquitetura, relação com linfonodos adjacentes, simetria com o contralateral, padrão de fluxo vascular, padrão do formato da onda na análise espectral (BRUNETON; RUBATELLI; SOLBIATI, 1998; CHAMMAS; SAITO; CERRI, 2004; STAVROS, 2006), focos de disseminação extracapsular (BRUNETON; RUBATELLI; SOLBIATI, 1998; CHAMMAS; SAITO; CERRI, 2004) e presença ou ausência de calcificação interna (CHAMMAS; SAITO; CERRI, 2004).

A infiltração de células neoplásicas no linfonodo pode ocasionar aumento de tamanho, alteração na forma para um aspecto mais arredondado e distribuição vascular periférica ou mista. Esses critérios têm permitido ao exame ultra-sonográfico atingir precisão diagnóstica de 89 a 94% na diferenciação de linfonodos cervicais em seres humanos com características benignas dos com características malignas (TORABI; AQUINO; HARISINGHANI, 2004).

Em relação ao tamanho, apesar de muitos autores sugerirem anormalidade de linfonodos axilares a partir um centímetro de diâmetro, Stavros (2006) refere que tal medida seria útil apenas se fosse considerada para o menor diâmetro do linfonodo, mas que ainda assim não seria um parâmetro tão bom quanto a avaliação morfológica, chegando a referir que é o menos útil dos critérios avaliados pelo ultra-som, a menos que haja evidência de um aumento expressivo.

Apenas o tamanho do linfonodo como característica única, não tem sido considerado um bom parâmetro na diferenciação entre processos benignos e malignos (VASSALO et al., 1992). Vassalo et al. (1992) avaliaram por ultra-som 94 linfonodos de 78 pacientes humanos com alguma suspeita de linfonodopatia cervical, axilar ou inguinal. Processos inflamatórios benignos foram comprovados em 26 linfonodos, neoplasias primárias em 35 (13 linfoma tipo Hodgkin, 19 linfoma não-Hodgkin e 3 leucemia linfática crônica) e alterações metastáticas em 33 (23 de melanomas e 10 de carcinoma de células escamosas). Constataram não haver diferença estatisticamente significativa em relação ao tamanho dos linfonodos, entre o grupo de aspecto benigno e o maligno e discutem que outros autores também tiveram resultados semelhantes, um deles obtendo 18% dos linfonodos de pacientes com câncer de tireóide com diâmetro do menor eixo inferior a cinco milímetros portadores de metástases. Em outro trabalho, também com câncer de tireóide, foram encontrados linfonodos de até oito milímetros com características de malignidade e de até três centímetros (cm) de diâmetro no maior eixo apenas com processo inflamatório benigno. Apesar disso, a avaliação do tamanho do linfonodo tem valor no acompanhamento seriado pós instituição de determinada terapia (VASSALO et al., 1992).

Esen et al. (2005) realizaram trabalho com o objetivo de avaliar prospectivamente o valor preditivo do ultra-som para a detecção de metástases em linfonodos axilares não palpáveis, em pacientes com câncer na mama (todos posteriormente confirmados carcinomas de tipos histológicos variados) sem evidências de comprometimento axilar. Avaliaram 198 linfonodos axilares detectados em 83 mulheres, 93 com comprovação de envolvimento metastático e 105 de alterações consideradas do tipo benigna. Em relação ao tamanho não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, sendo que de um total de 62 linfonodos menores que um centímetro em seu eixo maior, 32 eram metastáticos (ESEN et al., 2005).

Fonseca Pinto (2003), relativamente ao tamanho de linfonodos mediastinais e axilares avaliados em seu estudo tomográfico, discute que apesar de existir valor de corte de dez milímetros em relação ao comprimento do eixo menor do linfonodo na espécie humana, a falta de dados em literatura sobre padronização de tamanho por porte em cães impede a interpretação adequada deste aspecto dos linfonodo na espécie canina.

Quanto a forma, em uma linfonodomegalia de origem inflamatória existe uma tendência ao aumento do linfonodo proporcionalmente em todos os planos, mantendo a forma oval ou elíptica original do linfonodo. No comprometimento neoplásico existe uma tendência ao aumento desproporcional do eixo menor do linfonodo, tornando-o com forma mais arredondada (VASSALO et al., 1992; BRUNETON; RUBATELLI; SOLBIATI, 1998; CHAMMAS; SAITO; CERRI, 2004; STAVROS, 2006). Essa observação, porém, não é patognomônica, visto que linfonodos podem adquirir uma forma esférica, por exemplo, em casos de linfadenite necrotizante ou mesmo por simples substituição gordurosa (STAVROS, 2006), ou ainda pela própria tendência natural de determinado linfonodo, como por exemplo, os das regiões submandibular e submentoniana, que quando reativos tendem a ficar mais arredondados (CHAMMAS; SAITO; CERRI, 2004). De qualquer modo a forma é considerada um valioso critério na diferenciação entre característica benigna e maligna de um linfonodo (VASSALO et al., 1992).

Uma maneira de determinar se o linfonodo é alongado ou arredondado é a utilização da relação entre o eixo maior sobre o eixo menor na imagem em corte longitudinal, caracterizando-o como alongado quando esta relação for maior ou igual a dois e como arredondado quando menor que dois (VASSALO et al., 1992; BRUNETON; RUBATELLI; SOLBIATI, 1998; CHAMMAS; SAITO; CERRI, 2004).

No trabalho desenvolvido por Nyman et al. (2005) houve diferença estatisticamente significante, considerando $p < 0,05$, entre o grupo de linfonodos classificados como normais e o grupo com características de malignidade com relação a razão entre comprimento menor e maior do linfonodo, observando, à semelhança da espécie humana, uma tendência dos linfonodos com forma normal ovalada tornarem-se mais arredondados nos processos associados a linfoma e metástases e manterem-se ovalados nas alterações inflamatórias benignas.

No trabalho de Vassalo et al. (1992) dos 26 linfonodos com processos benignos, 85% mostraram razão entre comprimento maior e menor em corte longitudinal com valor maior que 2, indicando manutenção do formato mais alongado, ovalado e dos 68 linfonodos classificados com processos malignos, 86% dos com neoplasia primária e 85% dos com infiltração metastática apresentaram tal razão menor que 2, denotando aspecto mais arredondado.

Mesmo para linfonodos metastáticos não palpáveis, a razão entre comprimento maior e menor foi significativamente menor que os comprovadamente

benignos, mantendo a tendência a apresentarem forma mais arredondada (ESEN et al., 2005).

A redução da ecogenicidade costuma ocorrer em decorrência de celularidade elevada presente na hiperplasia linfóide e nas metástases, sendo útil na diferenciação entre córtex e mediastino, mas que por ocorrer em ambas as ocasiões não é considerada fator único de diferenciação entre processos benignos e malignos, mesmo quando a redução é tamanha a ponto de apresentar-se quase anecogênica, com aspecto de pseudocisto, pois essa alteração pode ser observada, também, nas inflamações graves (STAVROS, 2006).

A correlação histológica com a imagem ultra-sonográfica do linfonodo em relação à textura ainda não é totalmente esclarecida. No córtex há predomínio de tecido sólido com poucos seios linfáticos, o que deve contribuir para a sua baixa ecogenicidade de forma homogênea, por falta de superfícies refletoras. A ecogenicidade elevada do hilo foi atribuída inicialmente à abundância de adipócitos, mas que, por não ser encontrado tecido adiposo abundante central no trabalho de Vassalo et al. (1992), atribuiu-se tal fato principalmente a abundância de seios linfáticos preenchidos por líquido, cada um agindo como uma interface acústica de reflexão parcial das ondas sonoras incidentes gerando o aspecto hiperecogênico (VASSALO et al., 1992). A presença de vasos maiores e de tecido conjuntivo na região hilar também contribuem para o aspecto hiperecogênico (TSCHAMMLER et al., 1998; SALWEI; O'BRIEN; MATHESON, 2005).

Linfonodos acometidos por processos neoplásicos primários ou metastáticos podem apresentar ecotextura heterogênea pela existência de tecido normal entremeado por áreas de alterações tumorais. Áreas de necrose são sugestivas de malignidade e podem apresentar-se com aspecto anecogênico, de liquefação necrótica, ou hiperecogênico em relação ao córtex, de necrose hemorrágica (BRUNETON; RUBATELLI; SOLBIATI, 1998; CHAMMAS; SAITO; CERRI, 2004; NYMAN et al., 2005; KINNS; MAI, 2007). A ausência do hilo hiperecogênico central foi associada à presença de área de necrose central no linfoma centrolábico centrocítico, a algumas condições inflamatórias, como na tuberculose, e a processos metastáticos nos quais pode haver desenvolvimento de áreas de necrose (VASSALO et al., 1992).

Em trabalho retrospectivo para avaliar a heterogeneidade de linfonodos da cavidade abdominal de cães e gatos, Kinns e Mai (2007) verificaram associação de

tal característica a processos malignos com maior freqüência, apenas no grupo de cães.

A presença de microcalcificações e calcificações grosseiras nos linfonodos são suspeitas para metástases, mas podem ser encontradas em várias doenças infecciosas como na tuberculose e histoplasmose e também após radioterapia ou quimioterapia cortical de linfonodos (BRUNETON; RUBATELLI; SOLBIATI, 1998; CHAMMAS; SAITO; CERRI, 2004).

Em se tratando de arquitetura, atenção maior deve ser dada ao córtex e região hilar do linfonodo, cujas alterações são fundamentais ao diagnóstico de metástases, sendo que, diferente dos corpos estranhos que tendem a se acumular nos seios medulares, afetando mediastino e tardiamente o córtex, as metástases costumam atingir primeiramente os seios subcapsulares e corticais, causando comprometimento centrípeto. Dessa forma, conforme o córtex se espessa, vai deslocando e comprimindo o mediastino, compressão esta que pode ser concêntrica ou excêntrica, mantendo o mediastino afilado centralizado ou empurrando-o para uma das bordas (VASSALO et al., 1992; BRUNETON; RUBATELLI; SOLBIATI, 1998; CHAMMAS; SAITO; CERRI, 2004; STAVROS, 2006). Em casos mais severos, tanto metastáticos quanto em linfadenite necrotizante, a compressão cortical bloqueia totalmente os ecos do mediastino, não sendo mais possível identificá-lo (STAVROS, 2006).

Acredita-se que as alterações na arquitetura interna do linfonodo só possam ser reconhecidas em linfonodos superficiais, pois em estruturas de localização mais profunda, tanto a atenuação da onda sonora conforme aumenta a distância do objeto de interesse do transdutor de alta freqüência, como a pior resolução espacial de transdutores de menor freqüência impedem a obtenção de resolução adequada para tal avaliação (VASSALO et al., 1992).

Nos processos inflamatórios benignos os linfonodos costumam apresentar um hilo hiperecogênico amplo e estreitamento cortical (VASSALO et al., 1992).

Nyman et al. (2005) não encontraram diferença significativa entre o grupo de linfonodos com característica benigna e o grupo com característica maligna em relação à identificação do hilo hiperecogênico, mas discutem que em trabalhos desenvolvidos com linfonodos de seres humanos a ausência do hilo é descrita em 75 a 98% dos linfonodos metastáticos, fato associado à distorção da arquitetura interna pela células neoplásicas, com desaparecimento da superfície hilar refletora.

A característica de maior prevalência nos linfonodos acometidos por neoplasia primária tipo linfoma, no trabalho de Salwei, O'Brien e Matheson (2005), foi a perda da evidenciação do hilo hiperecogênico central, com substituição por imagem difusamente hipoecogênica.

Na espécie humana, tanto a perda quanto a redução da definição do hilo hiperecogênico podem ocorrer por infiltração de células tumorais e de necrose regional e por hiperplasia linfóide secundária a processo inflamatório ou infeccioso, cujo desenvolvimento de novos centros germinativos no interior do hilo pode obscurecer a região hiperecogênica (SALWEI; O'BRIEN e MATHESON, 2005).

No trabalho de Vassalo et al. (1992), dos 26 casos relacionados a benignidade, 58% apresentaram vasto hilo central, 35% um hilo mais estreito e 9% ausência do hilo, e nos 68 casos relacionados à malignidade, 9% e 6%, respectivamente aos com neoplasias primária ou metastática, exibiram vasto hilo central, 51% e 46% exibiram hilo estreito e 40% e 48% ausência de hilo.

A ausência do hilo ecogênico, facilmente avaliada ao exame ultra-sonográfico, costuma ser associada ao envolvimento metastático avançado e, portanto, mais comumente encontrado em linfonodos maiores, palpáveis. Um problema relacionado a esta característica é o fato de linfonodos normais menores que um centímetro poderem mimetizar este aspecto por dificuldade do ultra-som detectar tal característica, produzindo um resultado falso-positivo (ESEN et al., 2005). No trabalho com linfonodos não palpáveis, Esen et al. (2005) detectaram ausência de hilo em apenas 23,7% dos linfonodos metastáticos e não encontraram diferença estatisticamente significativa entre metastáticos e não metastáticos menores que um centímetro.

O espessamento cortical nos processos inflamatórios normalmente ocorre de forma mais uniforme; apesar de que possa ocorrer assimetricamente quando houver segmentos fibrosados no córtex, pois estes não se espessam (STAVROS, 2006). Microrganismos ou debris celulares que penetram pelo córtex, costumam induzir, em uma fase inicial, a proliferação de linfócitos nos folículos linfóides e o aumento de sinusóides marginais ocasionando espessamento cortical. Quando o estímulo inflamatório persiste, o hilo central normalmente preenchido por sinusóides de drenagem e vasos linfáticos suportados por uma rede de tecido conjuntivo frouxo desenvolve novos centros germinativos, formando novos folículos linfóides que podem contribuir para alteração na ecogenicidade hilar. Dessa forma, alteração no

hilo, frente a um processo inflamatório, sugere um estágio mais tardio da doença (VASSALO et al., 1992).

Vassalo et al. (1992) relatam que a avaliação do córtex não foi possível em 31 linfonodos, ou seja, em 34% do total, em função da ausência do hilo, região de referência para se distinguir o córtex. Em 24 linfonodos pertencentes ao grupo de alterações benignas, 27% exibiram um córtex estreito e 65% um córtex concêntricamente amplo. Nenhum linfonodo caracteristicamente benigno apresentou espessamento cortical excêntrico. Dos linfonodos com neoplasia primária, 6% tinham córtex estreito, 23% concêntricamente espessado e 31% excentricamente espessado. Os espessamentos na metade desses casos foram em função de um estreitamento hilar. De forma semelhante e sem diferença estatisticamente significativa com o grupo de neoplasias primárias, nos linfonodos metastáticos 6% apresentaram córtex estreito, 21% concêntricamente espessado e 25% excentricamente espessado, sendo todos os casos de espessamento correlacionados ao hilo estreito.

Em muitos casos, o adelgaçamento do hilo resulta no espessamento do córtex e vice-versa e, portanto, alterações nessas estruturas devem ser interpretadas em conjunto. Deve-se ao menos suspeitar de processo maligno na presença de espessamento cortical concomitante ao adelgaçamento hilar e na presença de hilo delgado com aspecto de fenda. Forte suspeita para malignidade ocorre tanto na ausência do hilo como no expressivo espessamento focal (VASSALO et al., 1992).

O espessamento assimétrico da cortical foi considerado uma importante característica detectada no modo B para a identificação de linfonodos não palpáveis metastáticos, mas, assim como para a identificação do hilo, os autores ressaltam ser mais difícil identificar assimetrias na cortical em linfonodos muito pequenos (ESEN et al., 2005). O espessamento simétrico difuso da cortical teve distribuição quase igual nos grupos de metastáticos e não metastáticos e não representou uma característica auxiliar nessa diferenciação. Diferença estatisticamente significativa foi encontrada em relação ao aspecto totalmente normal do linfonodo, com córtex hipocogênico e hilo ecogênico central largo, característica encontrada em 56% dos linfonodos normais ou inflamatórios contra apenas 5,3% dos metastáticos (ESEN et al., 2005).

A proliferação de células tumorais nos seios subcapsulares pode produzir abaulamentos focais ou lobulações no contorno externo e os depósitos tumorais em

sinusóides corticais, de localização mais profunda, tendem a criar indentações convexas no mediastino. Nessas duas situações produz-se um alargamento excêntrico precoce do córtex e, posteriormente, um alargamento difuso do linfonodo. Os depósitos subcapsulares podem invadir a cápsula do linfonodo e estimular o desenvolvimento de neovascularização que chega ao linfonodo por caminhos anormais (STAVROS, 2006).

De forma semelhante, Nyman et al. (2005) discutem que a infiltração de células neoplásicas nos linfonodos resulte em distorção precoce da arquitetura interna, fato que pode ter origem em parte do linfonodo bloqueando a drenagem de canais linfáticos e levando a espessamento focal da cortical, podendo ocasionar irregularidades no contorno. Nos processos inflamatórios, a alteração no interior do linfonodo é difusa, ocasionando um espessamento da cortical como um todo, o que, apesar do provável aumento do tamanho, mantém a forma oval (NYMAN et al., 2005). Em seu trabalho, os linfonodos com características benignas tenderam a apresentar contornos regulares, contrariamente aos com características malignas que apresentaram, comumente, contornos irregulares.

Além da irregularidade de contorno por abaulamento focal ou lobulações já citados, nos processos neoplásicos pode ocorrer invasão perinodal com perda da cápsula ecogênica e presença de margens angulares, por vezes com aspecto espiculado (CHAMMAS; SAITO; CERRI, 2004; STAVROS, 2006).

Nyman et al. (2005) atribuíram a tendência a melhor definição do contorno de linfonodos inflamatórios e com características malignas à diferença de impedância acústica entre o tecido adjacente ao linfonodo e o seu próprio tecido, que pela ecogenicidade reduzida e textura mais heterogênea por substituição do tecido por células tumorais e inflamatórias torna-se mais evidente. Diferentemente, nos linfonodos normais é freqüente a ecogenicidade ser semelhante ao tecido adjacente, dificultando sua definição.

As características da vascularização na presença de processo maligno no linfonodo são importantes na sua diferenciação com processos benignos e, em cães se mostram similares às encontradas em pacientes humanos. Em condições normais, os vasos são visibilizados no hilo e na região mediastinal do linfonodo e se ramificam simetricamente em direção à cortical (SALWEI; O'BRIEN; MATHESON, 2005).

Nyman et al. (2005) encontraram diferenças na distribuição do fluxo sanguíneo no interior dos linfonodos nos diferentes grupos. Nos processos benignos, os linfonodos apresentaram fluxo predominantemente hilar, nos metastáticos, fluxo periférico, e nos linfonodos comprometidos por linfoma a vascularização foi classificada como mista em aproximadamente dois terços do grupo e no terço restante, como vascularização hilar. Dos linfonodos considerados normais, 45% não demonstraram fluxo sanguíneo à avaliação com modo Doppler e dos 55% restantes, a grande maioria (96%) mostrou fluxo na região do hilo, local de entrada natural dos vasos sanguíneos. Foi observado que os linfonodos de dimensões maiores permitiam detecção de fluxo sanguíneo com maior facilidade, fato também descrito em relação aos linfonodos na espécie humana (NYMAN et al., 2005).

Grande parte (88%) dos linfonodos com característica inflamatória benigna apresentou fluxo hilar mais evidente, o que tem sido associado ao aumento do fluxo e do diâmetro do vaso sanguíneo que ocorrem no processo de inflamação (NYMAN et al., 2005).

Atribuiu-se a ausência de perfusão sanguínea em alguns dos linfonodos acometidos por linfoma ou metástases à falta de sensibilidade de detecção do aparelho e não à ausência de fluxo em si. A presença de sinusóides no interior dos ninhos tumorais e o processo de angiogênese induzem à formação de vasos aberrantes na periferia desses ninhos e a deposição das células neoplásicas que inicialmente costumava ser nos seios marginais e medulares, colaborando para a vascularização periférica, progride para as demais regiões, produzindo distribuição de perfusão mista (NYMAN et al., 2005).

No trabalho de Nyman et al. (2005) foi possível medir os índices IP e IR em 177 dos 318 linfonodos avaliados. O fluxo sanguíneo foi considerado insuficiente para tais avaliações em aproximadamente metade dos linfonodos considerados normais e em 20% dos classificados com processos inflamatórios ou neoplásicos. Observaram diferença significativa dos valores do IP entre o grupo de linfonodos normais e os dois grupos de afetados por processos malignos, tanto linfomatosos como metastáticos, com valor de $p < 0,05$ e também entre os comprometidos por linfoma e por metástase, com valor de $p < 0,001$. Em relação ao IR, observaram diferença significativa apenas entre o grupo de linfonodos metastáticos e os demais. Especularam que a vasodilatação nos processos inflamatórios resultaria em redução

da resistência vascular e que a compressão dos vasos por infiltração de células tumorais e a angiogênese despertada pelo tumor seriam fatores de elevação da resistência vascular. Os *shunts* arteriovenosos aumentam a perfusão e causam turbulência do fluxo sanguíneo nos vasos acometidos, cursando, freqüentemente, com aumento da velocidade do fluxo quando comparada a dos vasos normais (NYMAN et al., 2005).

Tschammler et al. (1996) afirmaram serem os pioneiros na tentativa de classificação ultra-sonográfica meticulosa dos aspectos vasculares do linfonodo. Apesar de à época da realização de seu trabalho, terem utilizado transdutor linear de 7,5MHz e ainda haver muitas dúvidas a serem esclarecidas, obtiveram correta reclassificação entre processos benignos e malignos em 95% dos 130 linfonodos superficiais avaliados nos 70 pacientes da espécie humana. Consideraram o aspecto vascular como parâmetro de maior índice de sensibilidade associado à alta especificidade em relação às outras características avaliadas no modo B para tal reclassificação.

Tschammler et al (1996) definiram oito critérios morfológicos para avaliação do aspecto vascular intranodal pelo modo Doppler colorido: a) detecção de vasos hilares, uma artéria e/ou veia cruzando a borda do linfonodo; b) detecção de uma artéria e/ou veia passando, em corte longitudinal, pelo centro do eixo maior do linfonodo e formando um ângulo menor ou igual a 30 graus com a superfície da pele; c) detecção de ramificações simétricas do vaso longitudinal principal no córtex do linfonodo; d) sinais coloridos espalhados ou solitários no interior do linfonodo, representando pequenos segmentos vasculares; e) um ou mais vasos aberrantes, ou seja, vasos de maior calibre no centro do linfonodo, posicionado em corte longitudinal, formando ângulo maior que 30 graus com a superfície da pele; f) deslocamento de vasos intranodais; g) perda focal do sinal de fluxo, desproporcional ao restante do linfonodo, produzindo aspecto avascular em um segmento e h) presença de vasos acessórios, ou seja, na periferia do linfonodo não comunicantes com os vasos hilares ou centrais.

Desses oito critérios, quatro foram selecionados como os de maior sensibilidade e especificidade para a detecção de linfonodopatia maligna. Dos 70 linfonodos portadores de alterações malignas, 96% apresentaram pelo menos um dos quatro critérios, com média de dois critérios e meio por linfonodo: 54 apresentaram áreas avasculares, 42 vasos centrais aberrantes, 38 deslocamento de

vasos intranodais e 45 vasos acessórios periféricos. Considerando apenas os 37 linfonodos metastáticos, a frequência maior de alterações foi de áreas avasculares e vasos periféricos acessórios (TSCHAMMLER et al., 1996).

Tschammler et al. (1998) verificaram que a avaliação ultra-sonográfica desses quatro critérios, relacionados a angioarquitetura interna do linfonodo, era de alta reprodutibilidade intraobservador e interobservador, com elevada concordância diagnóstica, sendo a intraobservador um pouco melhor.

Uma das hipóteses para o deslocamento dos vasos hilares é a de que o efeito de massa causado por proliferação de células neoplásicas possa alterar o seu curso, deslocando-os da sua posição inicial; quanto aos vasos aberrantes existe a possibilidade de representarem neovascularização resultante da angiogênese (STEINKAMP et al., 2002; SALWEI; O'BRIEN; MATHESON, 2005) ou ainda serem secundários a mudanças na forma do linfonodo que, tornando-se arredondado, perde sua forma oval e sua simetria com o hilo central, não se identificando mais o eixo longitudinal central. As regiões hipoperfundidas ou avasculares podem representar focos de isquemia, necrose ou doença tromboembólica (SALWEI; O'BRIEN; MATHESON, 2005).

Em relação aos linfonodos axilares avaliados pelo exame ultra-sonográfico, Eksioğlu, Özdemir e Özdemir (2003) consideraram aspectos sugestivos de benignidade a evidência de vascularização radial simétrica, contínua e hilar, de curtos segmentos de vasos hilares ou ainda a não detecção de vasos. Opostamente, o encontro de vascularização radial deformada, de perda focal da vascularização radial, de fluxo contínuo excêntrico, fluxo aberrante multifocal ou ainda de vasos estritamente periféricos foram sugestivos de malignidade.

Classificação semelhante, porém mais simplificada que a do trabalho de Tschammler et al. (1996), foi realizada por Steinkamp et al. (2002) como forma de avaliar os aspectos vasculares, dividindo-os em quatro grupos. O padrão vascular do tipo hilar foi assim classificado, quando encontrado um vaso simples no hilo ou ramificações centrífugas simétricas e regulares do vaso hilar principal. O tipo pontilhado, quando visibilizados pontos espalhados ou sinais de segmentos de vasos distribuídos ao acaso pelo interior do linfonodo. O tipo periférico, quando os sinais vasculares eram detectados apenas ao redor do hilo. Por fim, o tipo misto, quando havia mistura de mais de um tipo de distribuição vascular.

Os linfonodos normais apresentam vascularização do tipo hilar, detectada em cerca de 60 a 80% dos linfonodos cervicais de seres humanos, principalmente nos mais idosos. Nos casos de reações inflamatórias, costuma-se observar fluxo hilar e as vezes radialmente simétrico na parte central do linfonodo, com avaliação histológica demonstrando arquitetura nodal intacta, apenas com seios alargados em função da histiocitose sinusoidal. Em casos infecciosos mais severos, como, por exemplo, na tuberculose, onde a vasodilatação e o fluxo sanguíneo costumam ser maiores, é comum encontrar perfusão hilar excêntrica e com deformação do padrão radial, com sinal de fluxo aberrante centrípeto. Nas infiltrações metastáticas, dependendo do tempo de evolução, do grau de infiltração celular, angiogênese e de áreas de necrose, costuma-se observar padrão vascular pontilhado, periférico ou misto. Nos casos de linfoma é comum encontrar padrão vascular tanto hilar como periférico, porém freqüentemente hiperperfundidos em relação aos outros (STEINKAMP et al., 2002).

Na espécie humana é relatado que 85% dos casos de metástases de câncer mamário para linfonodos são do mesmo tipo histológico do tumor primário e manifestam padrões vasculares semelhantes tanto em relação à quantidade, hiper ou hipovascular quanto às características das ondas espectrais. Nos processos inflamatórios pode haver vasodilação e aumento de fluxo nas artérias hilares normais, mas não há indução de formação de novos vasos, contrariamente às neoplasias em que é freqüente a apresentação de múltiplos vasos nutrientes, em especial os transcapsulares, fortemente sugestivos de metástases (STAVROS, 2006).

O linfonodo acometido por doença inflamatória ou infecciosa geralmente apresenta, ao mapeamento por Doppler de amplitude, vascularização aumentada, com arquitetura vascular regular e padrão de distribuição hilar excêntrico ou simétrica central e radial, não se observando vasos periféricos (CHAMMAS; SAITO; CERRI, 2004).

O linfonodo acometido por doença neoplásica, por sua vez, normalmente apresenta vascularização desorganizada, com distribuição periférica subcapsular, com vasos de arquitetura tortuosa e irregular. Podem ser vistos focos avasculares em uma região do linfonodo e hipervascularização no pólo contralateral (CHAMMAS; SAITO; CERRI, 2004).

Em trabalho comparativo entre o uso do modo Doppler colorido e do Doppler de amplitude para avaliação de linfonodos superficiais em seres humanos, Tschammler, Beer e Hahn (2002) avaliaram 193 linfonodos de 161 pacientes, sendo 131 em cabeça e pescoço, 12 supraclaviculares, 18 axilares e 32 inguinais, checando quando exibiam quantidade maior de vasos intranodais e se as diferenças encontradas poderiam alterar o diagnóstico.

Em todos os casos em que o modo Doppler colorido indicou alteração vascular o Doppler de amplitude também o fez. O modo Doppler colorido exibiu vasos adicionais em 18 linfonodos e o modo Doppler de amplitude em 58 e apesar dessa melhor sensibilidade de detecção, não houve impacto no diagnóstico em 42 desses 58 linfonodos. A confiança diagnóstica aumentou em 7 linfonodos que mostraram vasos normais apenas no modo Doppler de amplitude embora não encontrar sinais de fluxo possa ser um indício de benignidade. O Doppler de amplitude exibe mais sinais de fluxo intranodal que o modo colorido, apresentando maior sensibilidade para detecção de vasos muito pequenos, mas o impacto diagnóstico é baixo em função do aumento do risco de ocorrência de resultados falso-positivos, em consequência, principalmente de artefatos (TSCHAMMLER; BEER; HAHN, 2002).

A maior sensibilidade do Doppler de amplitude em relação ao modo colorido foi confirmada para detecção de sinais vasculares de baixa frequência e baixa amplitude. Foi detectado maior sinal de fluxo, pelo Doppler de amplitude, em 25% dos linfonodos sem nenhum sinal no modo colorido e em 40% dos considerados com sinal pobre neste mesmo modo, mas não foi útil na avaliação de linfonodos hipervascularizados. Não houve impacto no diagnóstico em quase 75% dos linfonodos com maior número de vasos no modo Doppler de amplitude (TSCHAMMLER; BEER; HAHN, 2002).

Nos linfonodos das regiões cervical, axilar e inguinal, artefatos provenientes da pulsação de grandes artérias podem se sobrepor aos vasos dos linfonodos adjacentes e causar falsa interpretação de maior quantidade de vasos. Pequenos movimentos do transdutor ou do linfonodo examinado podem ocasionar a não distinção adequada do sinal Doppler levando a falsos sinais de fluxo tanto no Doppler colorido como no de amplitude (TSCHAMMLER; BEER; HAHN, 2002).

Dos nove linfonodos com vasos com características alteradas identificados apenas pelo Doppler de amplitude seis provaram ser falso-positivos e, desta forma,

quando o Doppler de amplitude indicar aspecto patológico da vascularização interna do linfonodo, os autores indicam que se associe a avaliação com modo colorido e/ou análise espectral para tentar confirmar o aspecto e reduzir o número de falso-positivos (TSCHAMMLER; BEER; HAHN, 2002).

Em trabalho comparativo entre a utilização da ultra-sonografia em modo B e em modos Doppler colorido e de amplitude na diferenciação de linfonodos com características benignas daqueles com características malignas, Eksioğlu, Özdemir e Özdemir (2003) indagaram se a combinação dessas modalidades melhorava a precisão diagnóstica. Avaliaram 60 linfonodos axilares e concluíram que ambas as modalidades, vistas isoladamente, apresentaram precisão semelhante, havendo redução do número de casos falso-negativos ao associá-las. A avaliação no modo Doppler espectral não colaborou de forma estatisticamente significativa para a melhoria da precisão diagnóstica.

De acordo com o exposto anteriormente, diversos trabalhos têm avaliado os achados ultra-sonográficos em modo Doppler colorido nos linfonodos com características benignas e malignas, por vezes utilizando critérios diferentes para avaliação do fluxo vascular e obtendo resultados variados. Esen et al. (2005) discutem que alguns critérios avaliados por outros autores são subjetivos e operador dependente, não reprodutíveis em outros experimentos, sendo difícil de demonstrá-los de forma precisa em linfonodos pequenos, não palpáveis. Com isso, avaliou apenas se o fluxo sanguíneo era periférico ou central ou ainda ausente, considerando o padrão periférico um critério significativo para caracterizar o linfonodo como maligno.

Foi detectado fluxo vascular pelo modo Doppler em 153 dos 198 linfonodos não palpáveis avaliados por Esen et al. (2005). Dos 45 em que não se detectou, 16 (35,5%) eram metastáticos e 29 (64,5%) não metastáticos, o que não representou um critério com significância estatística para a diferenciação nesses dois grupos. Diferentemente, o fluxo do tipo periférico esteve presente em 50 linfonodos, dos quais 47 (94%) eram metastáticos e três (6%) não metastáticos; esses valores correspondem à metade dos linfonodos do grupo dos metastáticos e apenas 2,8% do grupo dos benignos, diferença esta significativa. O fluxo central, apesar de presente em 32% dos linfonodos metastáticos, foi significativamente mais freqüente nos linfonodos com características benignas (ESEN et al., 2005).

O índice de resistividade (IR) não foi estatisticamente significativo para linfonodos não palpáveis, nem entre os grupos de linfonodos metastáticos e não metastáticos como também entre o grupo de linfonodos com vasos centrais e periféricos (ESEN et al., 2005).

Com objetivo de comparar imagens obtidas com o modo Doppler de amplitude e com o modo de imagem harmônica e de identificar características vasculares e de perfusão de linfonodos linfomatosos utilizando meio de contraste, Salwei, O'Brien e Matheson (2005) avaliaram 9 linfonodos submandibulares e 2 linfonodos cervicais superficiais em cães com linfoma.

Meios de contraste para ultra-som consistem de minúsculas partículas de gás inerte encapsuladas por lipoproteínas que passam facilmente pelos capilares pulmonares e podem ter representação da sua imagem captada no nível de capilares de diversos órgãos, porém melhor representadas em modo de imagem harmônica do que em modo B. O modo de imagem harmônica foi desenvolvido para otimizar a resolução das microbolhas do contraste, por produção de sinal pelo movimento das bolhas com frequência diferente da frequência fundamental da onda sonora. Nesse modo, há supressão do sinal do tecido de fundo e captação da intensidade máxima de sinal de refletores harmônicos em movimento (SALWEI; O'BRIEN e MATHESON, 2005). Mesmo para exames sem a injeção de contraste o modo de imagem harmônica promove um aumento na resolução do linfonodo em relação ao tecido adiposo adjacente (ESEN et al., 2005).

Os vasos subcapsulares e pericapsulares foram melhor evidenciados com o modo Doppler de amplitude do que com o modo de imagem harmônica em que a individualização entre vasos preenchidos por contraste e a cápsula foi deficiente. A caracterização de pequenos vasos do interior do linfonodo pelo modo Doppler de amplitude é de certa forma discutível em função de artefatos de moção do animal e pela própria dificuldade em diferenciar uma verdadeira área hipovascular ou avascular de vasos tão pequenos a ponto do aparelho não ser apto a captar. Desta forma, o modo de imagem harmônica com uso de contraste seria mais adequado para a diferenciação de áreas hipovasculares (SALWEI; O'BRIEN; MATHESON, 2005).

Como encerramento da análise ultra-sonográfica dos linfonodos, os autores Chammas, Saito e Cerri (2004) indagam qual parâmetro seguir frente a tanta informação, uma vez que, na grande maioria das vezes, não há característica ultra-

sonográfica absoluta para categorizar o linfonodo como inflamatório ou metastático. Sugerem que seja considerado fortemente suspeito para malignidade o linfonodo que apresentar a soma dos sinais de ausência de hilo, forma arredondada, margens irregulares, necrose cística central e fluxo periférico desordenado. Apesar desse conjunto de sinais não fechar, em absoluto, o diagnóstico, ele poderá indicar um estudo histológico ou citológico e, mesmo quando houver resultados conflitantes entre ultra-som e citologia deve-se considerar o caso como maligno e repetir a punção aspirativa ou prosseguir a investigação de outra maneira (CHAMMAS; SAITO; CERRI, 2004).

Em relação ao trabalho desenvolvido com a espécie canina por Nyman et al. (2005) os autores também concluem que por haver certa correlação entre os diferentes parâmetros avaliados é necessário o uso de uma combinação de critérios para classificar os linfonodos nos diferentes grupos, sendo as três características que forneceram informações mais precisas para classificar os linfonodos em normais, inflamatórios, linfomatosos ou metastáticos em seu trabalho, o tamanho, a distribuição interna de fluxo sanguíneo e o IP, com um erro de 23%. O valor do erro foi reduzido para 11% quando consideraram a classificação em apenas dois grupos, de característica benigna e maligna.

3 MATERIAL E MÉTODO

Participaram deste estudo 30 cadelas com tumor na mama, atendidas no Serviço de Obstetrícia e Ginecologia do Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (HOVET-FMVZ-USP). O critério para seleção dos animais foi a presença de tumor em pelo menos uma das mamas inguinais ou abdominais caudais.

Foram avaliados 63 linfonodos inguinais superficiais (um ou mais por animal) por meio de exame ultra-sonográfico, em modo B (ou modo convencional que adquire uma imagem bidimensional em tons de cinza) e em modo Doppler de amplitude (ou power Doppler, mais sensível que o Doppler colorido na detecção de sinais mais fracos provenientes de vasos sanguíneos menores), utilizando transdutor linear multifrequencial de 5 a 12 MHz e programa computacional do aparelho de ultra-som pré-ajustado para pequenas partes/superficial.

O número mínimo de linfonodos avaliados, sugerido por estudo de dimensionamento amostral realizado com dados parciais pelo Centro de Estatística Aplicada do Instituto de Matemática e Estatística da Universidade de São Paulo, foi de 51 linfonodos, para se obter uma confiança de 95% e um erro máximo de 6%.

O aparelho de ultra-som utilizado foi o da marca ATL[®] (atualmente Philips Medical System[®]), modelo HDI 5000, de alta resolução, integrado a duas impressoras, uma para impressão de imagens em preto e branco da marca Sony[®] (vídeo graphic printer modelo UP 895 MD) e outra para impressão colorida da marca Mitsubishi[®] (color vídeo copy processor, modelo CP 700), munidas, respectivamente, de papéis para impressão thermal print media type V UPP-110HG (Sony[®]) e color roll paper CK700 (Mitsubishi[®]).

Previamente à realização do exame ultra-sonográfico foi feita a tricotomia da região abdominal com tricótomo modelo AGC, da marca Andis[®] munido de lâmina Oster[®] número 40 e foi aplicado o gel para ultra-som ultragel da marca Multigel Ltda[®] ou carbogel ULT da marca Carbogel[®] entre a pele e o transdutor.

Para cada animal foram anotados dados de identificação, peso, tempo de evolução do tumor na mama, realização ou não de ovário-salpingo-histerectomia,

data do último cio, frequência de pseudociese, número de gestações, mamas afetadas e data da cirurgia.

Os animais foram avaliados por exames físico (realizado no Serviço de Obstetrícia e Ginecologia), laboratorial (hemograma, função renal e hepática realizados pelo Laboratório de Análises Clínicas do HOVET-FMVZ-USP) e de diagnóstico por imagem (radiografia de tórax realizada no Serviço de Diagnóstico por Imagem do HOVET-FMVZ-USP e ultra-sonografia abdominal realizada previamente ao exame dos linfonodos).

A média do tempo de realização do exame ultra-sonográfico do abdome e do linfonodo foi de 40 minutos.

Foram incluídos neste trabalho apenas os dados referentes aos linfonodos que tiveram resultados do exame histopatológico. Em todos os animais não havia evidências de metástases no parênquima pulmonar e em órgãos abdominais.

O procedimento cirúrgico para cada animal foi preconizado de acordo com a rotina do Serviço de Obstetrícia e Ginecologia do HOVET-USP e tanto o tecido mamário como o linfonodo inguinal superficial foram encaminhados para estudo histopatológico e conduzidos segundo as normas do Serviço de Patologia Animal da FMVZ-USP. A classificação histopatológica dos tumores da mama teve como base a classificação de tumores mamários de cães sugerida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) descrita por Misdorp et al. (1999).

Nos animais que apresentavam tumor em mais de uma mama, de tipos histológicos distintos, considerou-se para o estudo o diagnóstico histológico de pior grau.

Pelo exame ultra-sonográfico em modo B foram avaliadas as características tamanho, contorno, borda, forma, arquitetura, ecotextura e ecogenicidade. As categorias de cada uma dessas características está resumida no quadro 1.

Em relação ao tamanho, o comprimento e a espessura foram medidos na imagem do linfonodo no seu eixo longitudinal e a largura, no eixo transversal, posicionando os marcadores do aparelho para medidas nas extremidades apropriadas. Os valores foram fornecidos em centímetros. Por meio dessas três medidas, o programa computacional do aparelho calculava o volume do linfonodo com valor em centímetro cúbico.

O contorno do linfonodo foi categorizado em regular quando a superfície mantinha-se lisa e, irregular, quando encontradas reentrâncias ou saliências na superfície.

A borda definida foi assim classificada quando era possível identificar com clareza toda a superfície do linfonodo e, a pouco definida, quando a identificação era difícil, muito similar ao tecido adjacente.

Quanto à forma, os linfonodos foram classificados como ovalados (quando se apresentavam elípticos ou alongados), arredondados (quando redondos ou mais globosos) ou amorfos quando não podiam ser enquadrados em nenhuma das duas anteriores.

Ainda com relação à forma, por meio das medidas do comprimento e da espessura do linfonodo em corte longitudinal, foi calculada a razão entre comprimento e espessura, denominada razão C/E. Os com valores de razão C/E maior que 2 tenderam, geralmente, a manter a forma ovalada/alongada e os com valor menor que 2 apresentaram tendência à forma mais arredondada/globosa.

A arquitetura preservada foi assim considerada para aqueles com manutenção da identificação do córtex e da região hilar. Quando tal identificação não era mais possível, foram classificados como arquitetura desorganizada.

A ecotextura foi considerada preservada no linfonodo com córtex homogeneamente hipoecogênico e hilo grosseiramente hiperecogênico. A ecotextura grosseira foi associada aos linfonodos que apresentavam manutenção da arquitetura, porém um aspecto mais grosseiro difuso pelo parênquima cortical e hilar. A designação de ecotextura homogênea foi destinada ao linfonodo com arquitetura desorganizada que apresentava ecogenicidade semelhante por todo o tecido e a ecotextura heterogênea foi assim chamada nos linfonodos que apresentavam áreas de calcificação ou císticas entremeadas ao tecido ou áreas de ecogenicidade mista dispersas pelo parênquima.

O linfonodo com ecogenicidade considerada normal foi o que apresentava cortical em tom de cinza médio a escuro, geralmente hipoecogênico em relação ao tecido adiposo adjacente e hilo esbranquiçado, hiperecogênico. Os linfonodos com cortical de ecogenicidade bastante reduzida, por vezes quase que anecogênica ou os com perda da arquitetura em que havia predomínio do tom cinza escuro foram categorizados como hipoecogênicos; contrariamente, os com predomínio do tom cinza claro, esbranquiçado, foram denominados hiperecogênicos.

CARACTERÍSTICA	CATEGORIAS			
Tamanho	comprimento	largura		Espessura
Contorno	regular		Irregular	
Borda	definida		pouco definida	
Forma	Ovalada	arredondada	Amorfa	
Razão C/E	maior que 2		menor que 2	
Arquitetura	preservada		Desorganizada	
Ecotextura	Preservada	grosseira	homogênea	heterogênea
Ecogenicidade	Normal	hipoecogênica	hiperecogênica	

Quadro 1 – Categorias das características ultra-sonográficas dos linfonodos inguinais superficiais de cadelas avaliadas em modo B – São Paulo – 2008

No modo Doppler de amplitude, foram avaliadas características relacionadas à vascularização no que se refere à quantidade e localização, cujas categorias estão resumidas no quadro 2.

Em relação à quantidade, os linfonodos com evidência de discreta vascularização ou pequena quantidade de vasos identificados ao Doppler de amplitude foram enquadrados em um mesmo grupo e, na evidência de maior quantidade de vasos, a vascularização foi classificada como moderada ou elevada.

Quanto à localização, a vascularização foi denominada hilar, periférica ou mista de acordo com o local onde era identificada. Hilar, visualizada no centro hiperecogênico e periférica, na periferia com concomitante ausência de identificação de vasos hilares. A classificação como vascularização mista foi dada quando se identificou vasos tanto na periferia como no centro do linfonodo.

CARACTERÍSTICA	CATEGORIAS		
Quantidade	discreta/pequena	moderada/elevada	
Localização	hilar	periférica	Mista

Quadro 2 – Categorias das características ultra-sonográficas da vascularização de linfonodo inguinais superficiais de cadelas avaliadas em modo Doppler de amplitude - São Paulo - 2008

Após o exame ultra-sonográfico, o linfonodo foi classificado em metastático ou não-metastático, conforme avaliação do examinador.

Quanto à avaliação estatística, para a análise da associação entre cada característica analisada no exame ultra-sonográfico e o diagnóstico histopatológico do linfonodo em metastático ou não-metastático foram utilizados os testes: Teste Qui-quadrado de Pearson, Teste exato de Fisher, Teste de Wilcoxon e Teste t-Student.

O Teste Qui-quadrado de Pearson foi empregado para comparar os dois grupos, metastático e não-metastático, quanto à homogeneidade de proporções para as características arquitetura, quantidade de vascularização e localização da vascularização.

O Teste Qui-quadrado de Pearson tem como fator impeditivo para sua aplicação frequências muito baixas ou nulas como ocorreu nas características contorno, borda, forma, razão C/E, ecotextura e ecogenicidade e, por essa razão, nesses casos seu uso era inadequado. Foi aplicado, então, o Teste Exato de Fisher para comparar os dois grupos, metastático e não-metastático, quanto à homogeneidade de proporções para tais características.

O Teste de Wilcoxon, teste não paramétrico que compara as medianas ao invés das médias, foi empregado para comparar os dois grupos, metastático e não-metastático, quanto às medianas do volume, pois para essa categoria, que não segue uma distribuição normal, a média não foi considerada uma boa tendência central, visto o alto desvio padrão.

O Teste t-Student, teste paramétrico que assume distribuição normal dos dados, foi empregado para comparar os dois grupos, metastático e não-metastático, quanto às médias do comprimento, espessura e largura.

O nível de significância estabelecido para análise foi de 5%, ou seja, o nível descritivo p deve ser menor que 0,05. Este valor de nível de significância, bastante utilizado na área médica, significa que o erro máximo permitido ao afirmar que existe associação entre determinada característica e o tipo de linfonodo é de 5% ($p=0,05$). Quanto menor o valor de p, menor a probabilidade de erro.

Os valores dos índices de sensibilidade, especificidade, concordância, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo foram calculados por métodos padrão.

O índice de sensibilidade corresponde à probabilidade do exame ultra-sonográfico diagnosticar como sendo metastático um linfonodo que realmente é metastático.

O índice de especificidade, ao contrário, é a probabilidade do exame ultrasonográfico diagnosticar como não-metastático o linfonodo que realmente não for metastático.

A taxa de concordância é a proporção de acertos do exame ultrasonográfico, a porcentagem de exames que foram concordantes com o resultado do exame histopatológico.

O valor preditivo positivo (VP+) corresponde à probabilidade do linfonodo ser realmente metastático quando o exame ultrasonográfico diagnosticá-lo como tal e o valor preditivo negativo (VP-) corresponde a probabilidade do linfonodo ser não-metastático quando o exame ultrasonográfico o classifica como não-metastático.

4 RESULTADOS

Foram incluídos neste trabalho exames ultra-sonográficos de 67 linfonodos inguinais superficiais de 30 cadelas com tumor em uma das mamas abdominais caudais ou inguinais.

Os tumores do tipo maligno foram identificados em 21 (70%) cadelas e os do tipo benigno em nove (30%). Das cadelas que apresentaram a forma maligna do tumor, sete (33,3%) apresentaram comprometimento metastático dos linfonodos inguinais superficiais.

Em relação a avaliação histopatológica, 50 (74,6%) linfonodos foram classificados como não-metastáticos e 17 (25,4%) como metastáticos.

Dos 47 (70,1%) linfonodos classificados pelo exame ultra-sonográfico como não-metastáticos, 46 foram comprovados como não-metastáticos pelo exame histopatológico e dos 20 (29,9%) classificados como metastáticos pelo exame ultra-sonográfico, 16 foram confirmados como tal pelo exame histopatológico conforme apresentado na tabela 1.

Tabela 1 – Distribuição dos linfonodos inguinais superficiais em metastáticos e não-metastáticos, classificados pelos exames histopatológico e ultra-sonográfico - São Paulo - 2008

LINFONODO	METASTÁTICO (Histopatológico)	NÃO-METASTÁTICO (Histopatológico)	TOTAL (Ultra-som)
METASTÁTICO (Ultra-som)	16	04	20
NÃO-METASTÁTICO (Ultra-som)	01	46	47
TOTAL (Histopatológico)	17	50	67

Associando-se a impressão diagnóstica do exame ultra-sonográfico com os resultados do exame histopatológico dos linfonodo foram calculados o índice de sensibilidade de 94,1% (16/17), o índice de especificidade de 92% (46/50), o VP+ de 0,8 (16/20) e o VP- de 0,9787 (46/47).

Os diagnósticos histopatológico e ultra-sonográfico foram concordantes em 92,5% dos linfonodos (62/67) e discordantes em 7,5% (5/67).

As quantidades e porcentagens dos 50 linfonodos inguinais superficiais não-metastáticos e dos 17 linfonodos metastáticos com determinada característica ultra-sonográfica e o respectivo nível descritivo (p) para cada item avaliado serão descritos abaixo e estão dispostos na tabela 2.

O comprimento dos linfonodos não-metastáticos variou de 0,42 a 2,69cm com média de 1,48cm e desvio padrão de 0,61cm e o dos linfonodos metastáticos variou de 0,85 a 3,98cm com média de 2,25cm e desvio padrão de 0,89. O teste t-Student mostrou haver evidências de diferença ($p=0,0033$) entre os dois grupos, metastático e não-metastático, havendo uma tendência aos metastáticos a apresentarem comprimento médio significativamente maior que o do grupo não-metastático.

A espessura dos linfonodos não-metastáticos variou de 0,15 a 0,64cm com média de 0,38cm e desvio padrão de 0,16cm e a dos linfonodos metastáticos variou de 0,58 a 2,26cm com média de 1,06cm e desvio padrão de 0,4cm. Pelo teste t-Student também se observou diferença ($p<0,001$) entre o grupo metastático e o não-metastático, havendo tendência aos metastáticos a apresentarem espessura média significativamente maior que a do grupo dos não-metastáticos.

A largura dos linfonodos não-metastáticos variou de 0,28 a 1,34cm com média de 0,67cm e desvio padrão de 0,24cm e a dos linfonodos metastáticos variou de 0,55 a 2,68 com média de 1,45cm e desvio padrão de 0,53cm. O teste t-Student evidenciou diferença ($p<0,001$) entre os dois grupos, havendo tendência dos linfonodos metastáticos apresentarem largura significativamente maior que a do grupo dos não-metastáticos.

O volume calculado pelo aparelho de ultra-som, levando em conta o comprimento, a largura e a espessura do linfonodo, variou de 0,01 a 1,3cm³, com média de 0,26cm³ e desvio padrão de 0,27cm³ para o grupo dos não-metastáticos e de 0,15 a 10,5cm³, com média de 2,37cm³ e desvio padrão de 2,57cm³ para o grupo de metastáticos. Em função dos elevados valores de desvio padrão, considerou-se que as médias não eram boas medidas de tendência central e então utilizou-se o Teste de Wilcoxon que compara as medianas ao invés das médias. A mediana do grupo não-metastáticos foi de 0,17cm³ e a dos metastáticos foi de 1,52cm³. O Teste de Wilcoxon evidenciou que o grupo dos metastáticos apresentou volume mediano

significativamente maior do que o grupo dos não-metastáticos, considerando $p < 0,001$.

O exame ultra-sonográfico evidenciou contornos regulares em 88% (n=44) dos linfonodo não-metastáticos e em 41,2% (n=7) dos metastáticos e contornos irregulares em 12% (n=6) dos não-metastáticos e em 58,8% (n=10) dos metastáticos. O Teste exato de Fisher demonstrou haver tendência do linfonodo não-metastático apresentar contorno regular e do metastático ter contorno irregular, com $p < 0,001$.

As bordas definidas foram encontradas em 82% (n=41) dos linfonodos não-metastáticos e em todos (n=17) os metastáticos e as com pouca definição em 18% (n=9) dos linfonodos da categoria não-metastático. O Teste exato de Fisher acusou p igual a 0,098, indicando não haver associação desta característica com o diagnóstico do linfonodo.

Foram classificados como forma ovalada 98% (n=49) dos linfonodos não-metastáticos e 47,1% (n=8) dos metastáticos; como forma amorfa, 2% (n=1) dos não-metastáticos e 17,6% (n=3) dos metastáticos e como forma arredondada, 35,5% (n=6) apenas do grupo dos metastáticos. O Teste exato de Fisher indicou haver associação entre a característica forma e o diagnóstico do linfonodo, com $p < 0,001$, havendo maior tendência de os linfonodos arredondados ou amorfos serem metastáticos.

De forma semelhante em relação a razão C/E o Teste exato de Fisher também indicou associação desta característica com o diagnóstico do linfonodo, com $p < 0,001$, observando-se tendência aos linfonodos mais alongados, com razão C/E maior que 2 serem não-metastáticos e dos mais globosos, com razão menor que 2 serem metastáticos. Dos não-metastáticos todos (n=50) apresentaram razão C/E maior que dois e dos metastáticos 58,8% (n=10) tiveram razão maior que dois e 41,2% (n=7) razão menor que dois.

A arquitetura preservada foi descrita em 88% (n=44) dos linfonodos não-metastáticos e em apenas 17,6% (n=3) dos metastáticos. A arquitetura desorganizada esteve presente em 12% (n=6) dos não-metastáticos e em 82,4% (n=14) dos metastáticos. O Teste Qui-quadrado demonstrou haver associação da arquitetura com o diagnóstico do linfonodo, com tendência do linfonodo não-metastático apresentar arquitetura preservada e do metastático apresentar arquitetura desorganizada, com valor de $p < 0,001$.

A ecotextura preservada foi evidenciada em 68% (n=34) dos linfonodos não-metastáticos e em apenas 5,8% (n=1) dos metastáticos. A ecotextura grosseira esteve presente em 24% (n=12) dos não-metastáticos e em 35,3% (n=6) dos metastáticos. O tipo homogêneo foi encontrado em 8% (n=4) dos não-metastáticos e em 35,3% (n=6) dos metastáticos. Os linfonodos classificados como heterogêneos foram todos do grupo dos metastáticos, correspondendo a 23,5% (n=4) deste grupo. O Teste exato de Fisher, utilizado neste caso, demonstrou haver associação da característica ecotextura com o diagnóstico do linfonodo, com $p < 0,001$, com tendência dos linfonodos com ecotextura homogênea ou heterogênea serem metastáticos.

A ecogenicidade normal foi descrita em 84% (n=42) dos linfonodos não-metastáticos e em 5,9% (n=1) dos metastáticos. A ecogenicidade reduzida teve frequência de 12% (n=6) nos não-metastáticos e de 70,6% (n=12) nos metastáticos e a elevada, em 4% (n=2) dos não-metastáticos e em 23,5% (n=4) dos metastáticos. O teste exato de Fisher também indicou associação entre ecogenicidade e diagnóstico do linfonodo com $p < 0,001$, havendo, para os linfonodos não-metastáticos, tendência da ecogenicidade ser normal e, para os linfonodos metastáticos, tendência da ecogenicidade alterada, hipoecogênica ou hiperecogênica, sendo a hipoecogênica mais comum.

Em relação à quantidade de vascularização detectada no interior do linfonodo, 76% (n=38) dos linfonodos não-metastáticos e apenas 29,4% (n=5) dos metastáticos foram caracterizados como tendo vascularização em quantidade discreta a pequena; de outra forma, 24% (n=12) dos não-metastáticos e 70,6% (n=12) dos metastáticos apresentaram vascularização moderada a elevada. O Teste Qui-quadrado indicou $p < 0,0005$, com alta probabilidade do linfonodo não-metastático apresentar vascularização discreta ou pequena e do linfonodo metastático apresentar vascularização moderada a elevada.

A localização da vascularização identificada no interior do linfonodo também apresentou forte associação com o diagnóstico, com $p < 0,001$. A vascularização do tipo hilar foi encontrada apenas no grupo dos não-metastáticos (em 68%, n=34); a do tipo periférica foi encontrada apenas no grupo dos metastáticos (em 52,9%, n=9) e, por fim, a do tipo mista foi encontrada em 32% (n=16) dos não-metastáticos e em 47,1% (n= 8) dos metastáticos. Desta forma, entre os não-metastáticos, existe uma

maior tendência de a vascularização ser hilar e, entre os metastáticos, da vascularização ser periférica ou mista.

Tabela 2 – Frequência (em número e porcentagem) de cada característica ultra-sonográfica avaliada nos modos B e Doppler de amplitude nos linfonodos não-metastáticos e metastáticos, com os respectivos níveis descritivos (p) - São Paulo - 2008

Característica	Categoria	Não-metastático n=50		Metastáticos n=17		P
		n	%	n	%	
Contorno	regular	44	88	7	41,2	<0,001
	irregular	6	12	10	58,8	
Borda	definida	41	82	17	100	<0,098
	pouco definida	9	18	0	0,0	
Forma	ovalada	49	98	8	47,1	<0,001
	arredondada	0	0,0	6	35,3	
	amorfa	1	2	3	17,6	
Razão C/E	maior que 2	50	100	10	58,8	<0,001
	menor que 2	0	0,0	7	41,2	
Arquitetura	preservada	44	88	3	17,6	<0,001
	desorganizada	6	12	14	82,4	
Ecotextura	preservada	34	68	1	5,8	<0,001
	grosseira	12	24	6	35,3	
	homogênea	4	8	6	35,3	
	heterogênea	0	0,0	4	23,5	
Ecogenicidade	normal	42	84	1	5,9	<0,001
	hipoecogênica	6	12	12	70,6	
	hiperecogênica	2	4	4	23,5	
Quantidade de vascularização	discreta/pequena	38	76	5	29,4	<0,0005
	moderada/elevada	12	24	12	70,6	
Localização da vascularização	hilar	34	68	0	0,0	<0,001
	mista	16	32	8	47,1	
	periférica	0	0,0	9	52,9	

As figuras 1 e 2 contêm alguns exemplos de imagens ultra-sonográficas de linfonodos inguinais superficiais, respectivamente, em modo B e em modo Doppler de amplitude.

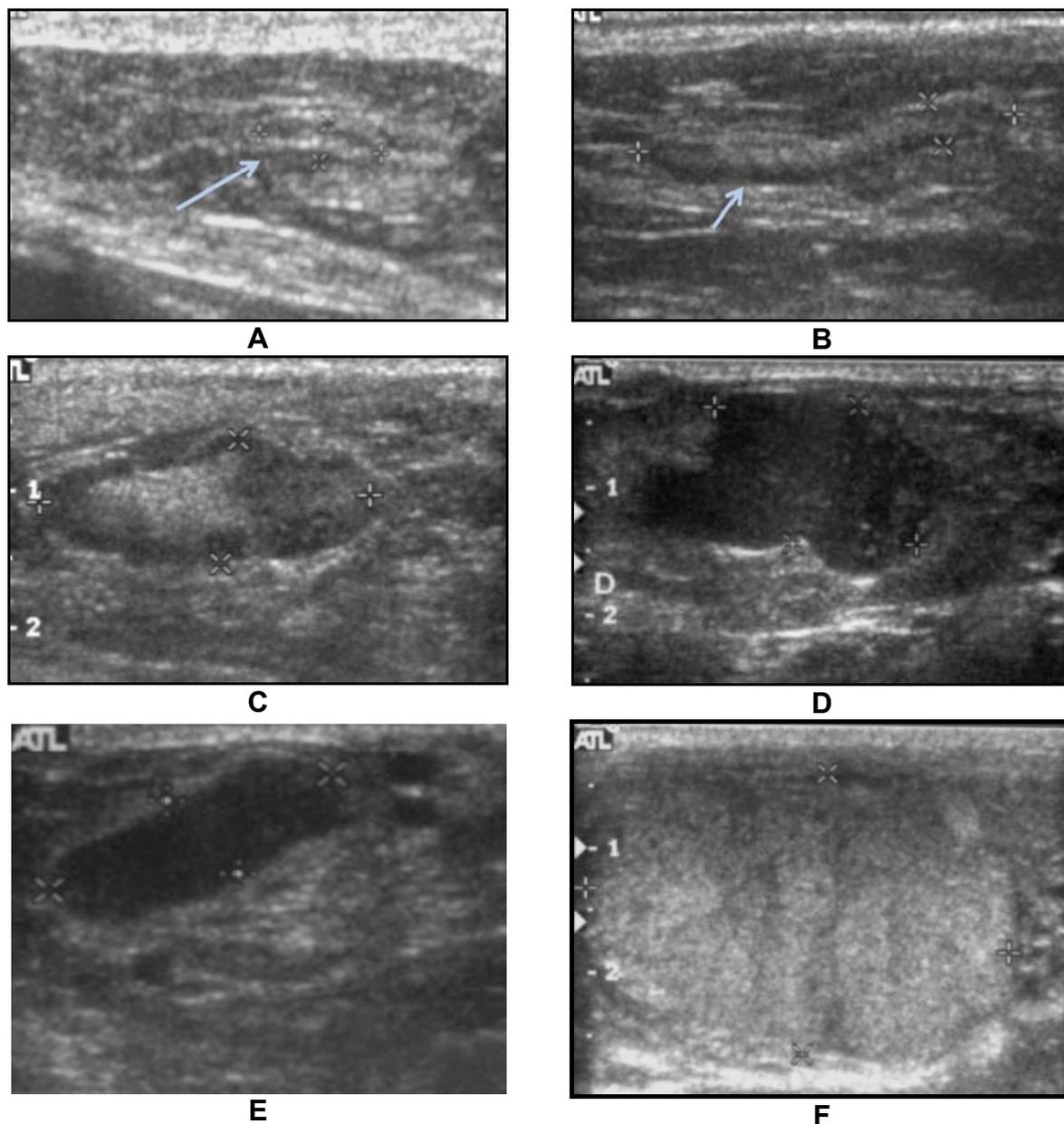


Figura 1 – Imagens ultra-sonográficas de linfonodos inguinais superficiais de cadelas com tumor na mama. O diagnóstico histopatológico do linfonodo e do tumor (Dx) e as características ultra-sonográficas em modo B estão apresentadas para cada imagem identificada de A até F. A:linfonodo não-metastático (Dx: carcinoma simples túbulo-papilífero grau II); contorno regular, borda pouco definida, ovalado, arquitetura e ecotextura preservadas, ecogenicidade normal, razão C/E:3,88; B:linfonodo não-metastático (Dx: carcinoma papilífero simples); contorno regular, borda definida, ovalado/alongado, arquitetura e ecotextura preservadas, ecogenicidade normal, razão C/E:8,06; C:linfonodo não-metastático (Dx: carcinoma complexo grau I); contorno irregular, borda definida, ovalado, arquitetura preservada, ecotextura grosseira, ecogenicidade normal, razão C/E:2,68; D:linfonodo metastático (Dx: carcinoma simples sólido invasivo grau III); contorno irregular, borda definida, amorfo, arquitetura desorganizada, ecotextura grosseira, hipocogênico, razão C/E:1,58; E:linfonodo metastático (Dx: carcinoma simples sólido invasivo grau III); contorno regular, definido, ovalado, arquitetura desorganizada, ecotextura homogênea, hipocogênico, razão C/E: 2,78; F:linfonodo metastático (Dx: carcinoma simples anaplásico grau III); contorno irregular, borda definida, arredondado, arquitetura desorganizada, ecotextura heterogênea, hiperecogênico, razão C/E: 1,46

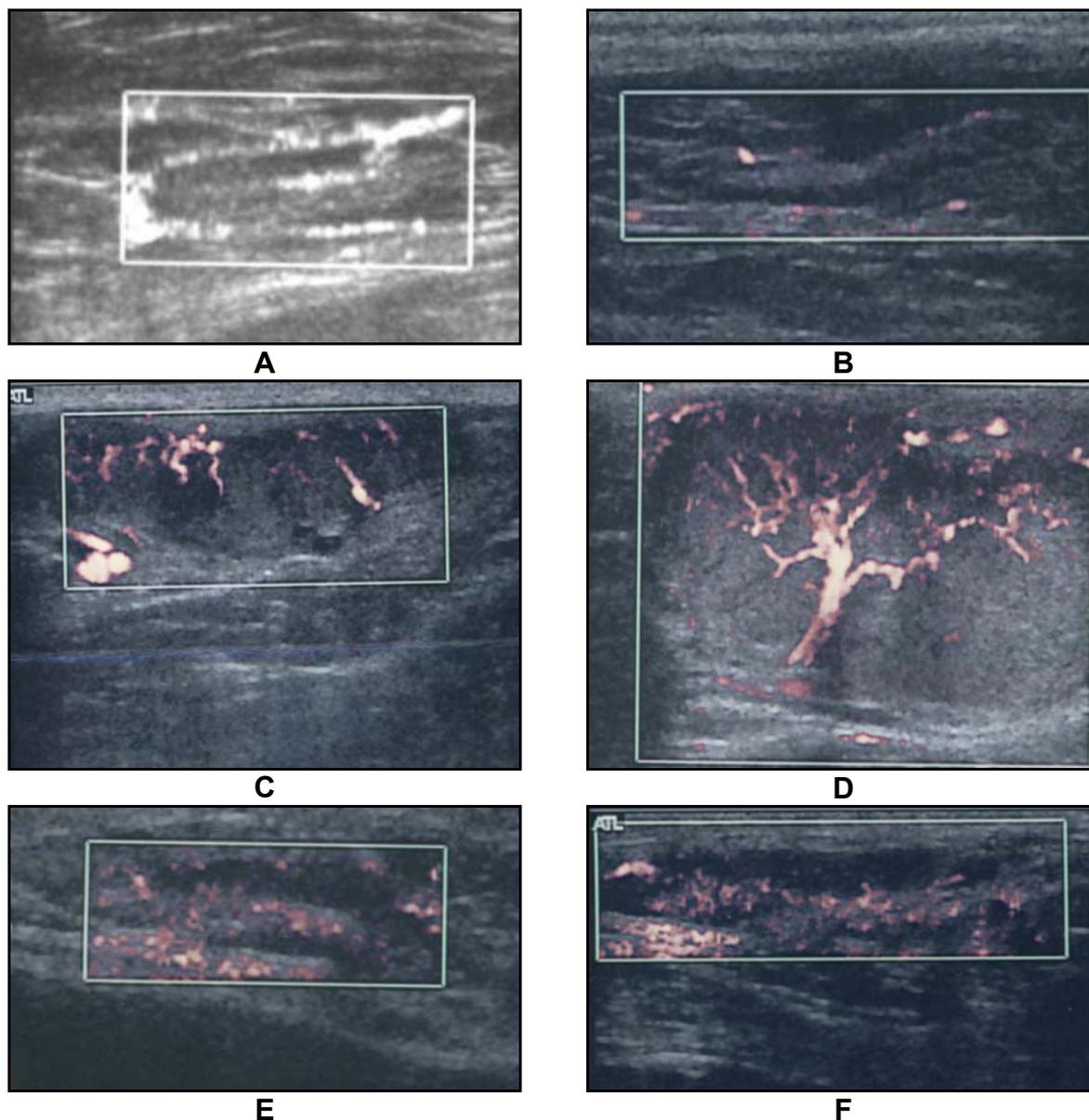


Figura 2 – Imagens ultra-sonográficas de linfonodos inguinais superficiais de cadelas com tumor na mama. O diagnóstico histopatológico do linfonodo e do tumor (Dx) e as características ultra-sonográficas em modo Doppler de amplitude estão apresentadas para cada imagem identificada de A até F. A: linfonodo não-metastático (Dx: carcinoma simples túbulo-papilífero grau I); vascularização moderada e hilar; B: linfonodo não-metastático (Dx: carcinoma papilífero simples); vascularização discreta/pequena e hilar; C: linfonodo metastático (Dx: carcinoma simples anaplásico grau III); vascularização moderada e periférica; D: linfonodo metastático (Dx: carcinoma simples anaplásico grau III); vascularização elevada e mista; E: linfonodo metastático (Dx: carcinoma simples papilífero grau I); vascularização moderada e mista; F: linfonodo não-metastático (Dx: carcinoma complexo grau I); vascularização moderada/elevada e mista

Os dados individuais referentes às características ultra-sonográficas avaliadas no modo B de cada linfonodo inguinal superficial com os respectivos diagnósticos ultra-sonográfico e histopatológico estão dispostos na tabela do apêndice A e os

referentes às características detectadas no modo Doppler de amplitude estão arrolados no apêndice B.

Os dados referentes à idade, raça, peso, castração ou cio, frequência de pseudociese e de gestação estão dispostos no apêndice C. Várias cadelas apresentavam tumor em mais de uma mama. Na tabela do apêndice D, estão dispostos os dados referentes ao tempo de evolução do tumor, referido pelo proprietário, a mama acometida pelo tumor de classificação histológica de maior grau de malignidade, o tamanho da formação da mama descrito no laudo do exame histopatológico, a classificação histopatológica do tumor e a presença ou não de comprometimento do linfonodo inguinal superficial.

5 DISCUSSÃO

Neste estudo, 21 das 30 cadelas (70%) apresentaram tumores classificados como malignos, freqüência elevada, assim como citado por autores de outros trabalhos (LOAR, 1992; TORRES, 2002; SORENMO, 2003; EGENVALL et al, 2005; KARAYANNOPOULOU et al., 2005). Sete cadelas apresentaram comprometimento metastático do linfonodo inguinal superficial, indicando estadio 3 no sistema TNM e, portanto, um pior prognóstico (IOACHIM, 1994; SORENMO, 2003).

Na presença de neoplasia do tipo maligna nas mamas abdominais caudais e inguinais, localização mais freqüente na cadela (SORENMO, 2003), acredita-se que a disseminação metastática, quando houver, ocorra primeiramente nos linfonodos inguinais superficiais, já que em estudos linfográficos e cintilográficos a vascularização linfática dessas quatro mamas seguiu para tais linfonodos (PEREIRA, 2003; PATSIKAS et al., 2006).

A avaliação do linfonodo deve ser parte do processo de estadiamento de tumores potencialmente malignos, como auxiliar no planejamento médico-cirúrgico e na monitoração da resposta a terapia e como parte do acompanhamento do paciente após término do tratamento. A escolha da modalidade de diagnóstico por imagem para a sua avaliação deve levar em conta a taxa de precisão e a sensibilidade da técnica escolhida, o custo-benefício, a disponibilidade e a experiência do profissional para a interpretação do resultado (TORABI; AQUINO; HARISINGHANI, 2004).

A busca por métodos menos invasivos que avaliem o linfonodo no momento pré-operatório tem obtido resultados animadores com o uso do ultra-som como ferramenta para diferenciar processos benignos e malignos dos linfonodos, incluindo pesquisas para a detecção de metástases em linfonodos de mulheres com câncer na mama (ESEN et al., 2005). Procedimentos cintilográficos, comumente restritos a instituições de pesquisa, não são utilizados na rotina da medicina veterinária (NORRIS et al., 1982) e, na tentativa de diferenciar se há ou não comprometimento do linfonodo por metástase, técnicas mais disponíveis, como a ultra-sonográfica, têm sido empregadas principalmente para espécie humana, mas o diagnóstico definitivo,

de qualquer forma, só é determinado com o exame histopatológico ou citológico (DRAGONI et al., 1999; BLEVINS, 2002; EKSIUGLU; ÖZDEMIR; ÖZDEMIR, 2003; NYMAN et al., 2004).

Em nenhuma das cadelas avaliadas neste estudo, havia evidências radiográficas de disseminação metastática pulmonar. A realização de exame radiográfico de tórax na pesquisa de metástases pulmonares é procedimento muito comum para o estadiamento de neoplasias mamárias em cadelas. Apesar da disseminação por via linfática freqüentemente preceder a por via venosa, algumas vezes se detecta metástase pulmonar previamente à evidenciação de comprometimento de linfonodos, de acordo com o encontrado em trabalho de Fidler e Brodey (1967).

Visto que a maioria dos tumores mamários em cadelas é do tipo epitelial, com tendência a se disseminar pelo sistema linfático para os linfonodos regionais e pulmão (SORENMO, 2003; KARAYANNOPOULOU et al., 2005), a pesquisa de metástase no linfonodo sentinela, para onde inicialmente é drenada a linfa da mama em que o tumor está presente, é de grande importância para o estabelecimento do prognóstico, do seguimento e da terapia (IOACHIM, 1994; KARAYANNOPOULOU et al., 2001; SORENMO, 2003; CHUN; GARRET, 2005; ESEN et al., 2005; NYMAN et al., 2005; STAVROS, 2006), assim como preconizado para mulheres com câncer na mama (STAVROS, 2006). Espera-se que, assim como o exame radiográfico, bastante difundido como forma de pesquisa de metástases pulmonares, o exame ultra-sonográfico também se difunda na medicina veterinária como forma de pesquisa de metástases para os linfonodos regionais nas cadelas com câncer na mama.

À semelhança dos linfonodos normais na espécie humana descritos por Stavros (2006) e pelo AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY (2003), na espécie canina, o linfonodo inguinal superficial normalmente apresenta-se, ao exame ultra-sonográfico, como um órgão achatado, com forma elíptica, em que é possível identificar um córtex relativamente hipocogênico e hilo e mediastino relativamente hipercogênicos, com identificação de vasos sanguíneos na região hilar.

Diferentes padrões de resposta a estímulos antigênicos no linfonodo podem ser gerados e a identificação dessas respostas pode colaborar para a diferenciar uma linfonodopatia de aspecto maligno de uma meramente benigna.

O aparelho de alta resolução empregado neste estudo, utilizando transdutor multifrequencial de 5 a 12 MHz, pré ajustado para pequenas partes/superficial, foi adequado para a localização dos linfonodos inguinais superficiais de todas as cadelas e para a identificação das características ultra-sonográficas pesquisadas. Em muitos casos, movimentos provenientes de tremores ou de falta de colaboração do animal prejudicavam a avaliação no modo Doppler de amplitude e ocasionavam um maior tempo de exame, sendo necessário realizar manobras para produzir uma imagem adequada sem a interferência de artefatos de moção. À semelhança do discutido por Nyman et al. (2005), que consideraram o linfonodo inguinal superficial de difícil identificação, necessitando período de aprendizado, concordamos que uma fase inicial de treinamento é necessária à capacitação do profissional para reconhecimento desta estrutura tão peculiar.

A rotação do plano de corte, manobra realizada sem maiores dificuldades em função da região de localização do linfonodo inguinal superficial, que geralmente permite fácil contato do transdutor com a pele, possibilitou identificar e medir o comprimento maior, a largura e a espessura do linfonodo e, com esses valores, o aparelho pôde calcular o volume aproximado dos linfonodos.

Os linfonodos avaliados neste estudo apresentaram, em muitos casos, vasos com calibre muito pequeno, impossibilitando a análise espectral, a qual inclui o cálculo dos valores de IP e IR, pois o menor volume amostral fornecido pelo aparelho ultrapassava o diâmetro do vaso sanguíneo. O volume de amostra inadequado (como no caso de ultrapassar o diâmetro do vaso) leva a resultados incoerentes, por exemplo, por captação de movimentos das paredes dos vasos ou por registro simultâneo de espectros venoso e arterial em um mesmo traçado (CERRI; MÓLNAR; VEZOZZO, 1996). O valor diagnóstico das medidas desses índices tem sido contraditório nos diferentes trabalhos. Eksioğlu, Özdemir e Özdemir (2003) verificaram que a avaliação em modo Doppler espectral não colaborou de forma estatisticamente significativa para a melhoria da precisão diagnóstica. Esen et al. (2005) verificaram que a diferença nos valores de IR não foi significativa para linfonodos não palpáveis, nem entre os grupos de linfonodos metastáticos e não metastáticos e nem entre o grupo de linfonodos com vasos centrais e periféricos. No trabalho de Nyman et al. (2005), por sua vez, os autores observaram diferença significativa no valor de IR apenas entre o grupo de linfonodos metastáticos e os demais. Em relação ao IP, a diferença foi significativa entre os grupos de linfonodos

comprometidos por linfoma e por metástase e entre esses dois grupos e o de normais. Note-se que foi possível calcular tais índices em apenas 55% dos linfonodos avaliados.

Apesar de haver pouca informação a respeito do aspecto ultra-sonográfico de linfonodos em cães, os poucos trabalhos existentes somados aos de medicina humana permitiram selecionar características a serem avaliadas neste estudo. Em concordância com vários autores, o exame ultra-sonográfico mostrou-se importante na avaliação do tamanho, forma, arquitetura interna, contornos, ecogenicidade, da presença e distribuição de vasos sanguíneos intranodais como forma de diferenciar linfonodos acometidos por processos benignos e malignos (BRUNETON; RUBATELLI; SOLBIATI, 1998; CHAMMAS; SAITO; CERRI, 2004; NYMAN et al., 2005; STAVROS, 2006).

Em relação ao tamanho do linfonodo, apesar da evidente tendência dos linfonodos metastáticos apresentarem comprimento, espessura, largura e volume maiores que os não-metastáticos, a grande variabilidade dentro do mesmo grupo de linfonodos, levando a elevados desvios-padrão para ambos os grupos, impediu o estabelecimento de um valor padrão que os classificasse como de um ou de outro tipo. Acredita-se que as variações no tamanho sofram influência do tempo decorrido desde a instalação do quadro inflamatório ou metastático, da variação da resposta imune do linfonodo frente ao processo instalado e também, da variabilidade racial da espécie canina, com falta de dados em literatura sobre padronização de tamanho de linfonodos por porte em cães, como discute Fonseca Pinto (2003).

Os valores médios relacionados a espessura foram os que melhor diferenciaram o grupo dos linfonodos metastáticos do grupo dos não-metastáticos, semelhante ao que discute Stavros (2006) que considera o menor diâmetro como a medida de tamanho mais útil para a diferenciação, mas ainda assim, pela grande variabilidade das medidas não constitui um parâmetro tão bom quanto a avaliação morfológica.

Nos trabalhos de Esen et al. (2005), Vassalo et al. (1992) e Stavros (2006) os autores verificaram não haver diferença estatisticamente significativa entre o tamanho do grupo de linfonodos de aspecto benigno e o grupo de aspecto maligno. Apesar disso, em concordância com Vassalo et al. (1992), a avaliação seriada do tamanho do linfonodo pós instituição de terapia pode ser importante tanto para o diagnóstico como para verificar a resposta ao tratamento.

O espessamento ou o adelgaçamento da cortical não foram avaliados neste trabalho tanto pela dificuldade em se definir precisamente o limite entre cortical e hilo, em especial nos linfonodos muito pequenos como discutido por Esen et al. (2005), como pela perda da referência para se distinguir o córtex quando há ausência da definição do hilo nos casos de perda da arquitetura, observado em 12% dos linfonodos não-metastáticos e em 82,4% dos metastáticos e discutido, também, por Vassalo et al. (1992).

À semelhança do trabalho de Nyman et al. (2005), encontrou-se tendência do linfonodo não-metastático apresentar contorno regular e do metastático ter contorno irregular. Irregularidades no contorno podem ser justificadas pela proliferação de células tumorais nos seios subcapsulares podendo produzir abaulamentos focais ou lobulações no contorno externo (NYMAN et al., 2005; STAVROS, 2006).

Apesar de bordas pouco definidas terem sido encontradas em 18% apenas do grupo de linfonodos não-metastáticos, o fato de a maioria dos não-metastáticos apresentarem contornos definidos à semelhança dos metastáticos colocou esta característica como não adequada para a diferenciação entre os dois grupos. Nyman et al. (2005) observaram tendência a melhor definição do contorno tanto nos linfonodos inflamatórios como nos com características malignas e atribuíram tal fato à maior diferença de impedância acústica entre o tecido alterado do linfonodo e o tecido adjacente, diferentemente dos linfonodos normais cuja ecogenicidade freqüentemente semelhante ao tecido adjacente, dificulta a diferenciação do contorno.

A forma do linfonodo foi uma importante característica avaliada no ultra-som mostrando associação significativa com o diagnóstico do linfonodo tanto metastático quanto não-metastático, semelhante ao observado nos trabalhos de Vassalo et al. (1992), Esen et al. (2005) e Nyman et al. (2005).

Verificou-se que apenas um dos 50 linfonodos não-metastáticos apresentou forma diferente da normal ovalada, mas mesmo assim, no cálculo da razão C/E todos os não-metastáticos apresentaram valor menor que dois, indicando tendência à manutenção da forma oval, o que pode ser explicado pela tendência ao aumento proporcional em todos os planos do linfonodo, na linfonodomegalia de origem inflamatória, de acordo com Vassalo et al. (1992); Bruneton, Rubatelli e Solbiati (1998); Chammas, Saito e Cerri (2004) e Stavros (2006).

Contrariamente, no caso dos linfonodos metastáticos, um pouco mais da metade teve alteração na forma normal e 41,2% dos 17 linfonodos apresentaram razão C/E menor que dois, indicando tendência à forma arredondada, em função da tendência ao crescimento desproporcional do eixo menor do linfonodo, nos comprometimentos neoplásicos, de acordo com Vassalo et al. (1992), Bruneton, Rubatelli e Solbiati (1998), Chammas, Saito e Cerri (2004) e Stavros (2006).

Neste trabalho e na maioria dos trabalhos que avaliaram a arquitetura houve diferença significativa entre os dois grupos, metastático e não metastático, com tendência do linfonodo não-metastático apresentar arquitetura preservada e do metastático apresentar arquitetura desorganizada, sem identificação do hilo hiperecogênico central (VASSALO et al., 1992; BRUNETON; RUBATELLI; SOLBIATI, 1998; CHAMMAS; SAITO; CERRI, 2004; SALWEI; O'BRIEN; MATHESON, 2005; STAVROS, 2006). No trabalho de Nyman et al. (2005), não foi encontrada diferença significativa entre o grupo de linfonodos com característica benigna e o grupo com característica maligna em relação à identificação do hilo hiperecogênico.

Como as metástases costumam atingir primeiramente os seios subcapsulares e corticais, causando comprometimento centrípeto progressivo, afilando ou empurrando o mediastino para uma das bordas, costuma-se associar a perda total da visualização do hilo hiperecogênico ao envolvimento metastático de grau avançado (ESEN et al., 2005).

Vassalo et al. (1992) relatam que a perda da identificação do hilo hiperecogênico central pode ser decorrente de áreas de necrose central presentes tanto em processos metastáticos como em algumas condições inflamatórias mais graves ou crônicas e Salwei, O'Brien e Matheson (2005) citam ainda a sua ocorrência por infiltração de células tumorais e por hiperplasia linfóide secundária a processo inflamatório ou infeccioso com desenvolvimento de novos centros germinativos no interior do hilo.

Dessa forma, neste trabalho, os poucos casos de manutenção da arquitetura em linfonodos metastáticos podem ser explicados pelo menor tempo de infiltração metastática ainda não comprometendo o hilo; enquanto que a perda da arquitetura em linfonodos não-metastáticos deva-se à gravidade do processo inflamatório com extensa hiperplasia linfóide ou necrose tecidual em linfonodo não-metastático.

Em relação à ecotextura, apesar de ter sido verificada tendência dos linfonodos metastáticos apresentarem ecotextura homogênea ou heterogênea e dos não-metastáticos apresentarem a forma preservada, tanto no grupo dos metastáticos como no dos não-metastáticos, com alguma frequência foram encontradas as categorias de classificação preservada, grosseira ou homogênea, indicando mais uma vez que essa característica colabora na diferenciação, mas que não deve ser usada como critério único. E, considerando-se que, para a determinação das categorias homogênea ou heterogênea há concomitantemente perda da arquitetura, sugere-se que ambas as características, ecotextura e arquitetura, sejam avaliadas em conjunto.

Ainda não há total esclarecimento sobre a correlação entre avaliação histopatológica e imagem ultra-sonográfica em relação à ecotextura do linfonodo (VASSALO et al., 1992). Acredita-se que a ecotextura heterogênea possa ocorrer pela existência de áreas de necrose de liquefação ou hemorrágica, ou áreas que entremeiam tecido normal e tecido com alterações tumorais (BRUNETON; RUBATELLI; SOLBIATI, 1998; CHAMMAS; SAITO; CERRI, 2004; NYMAN et al., 2005; KINNS; MAI, 2007), ou ainda, pela presença de microcalcificações e calcificações grosseiras nos linfonodos (BRUNETON; RUBATELLI; SOLBIATI, 1998; CHAMMAS; SAITO; CERRI, 2004).

A ecogenicidade também se mostrou como importante característica na diferenciação dos linfonodos metastáticos ou não-metastáticos, sendo encontrados 94,1% dos linfonodos metastáticos com alteração na ecogenicidade, comumente com redução do tom de cinza normal. Porém, assim como descrito por Stavros (2006), a redução da ecogenicidade por elevação da celularidade pode ocorrer também na hiperplasia linfóide, fato que deve explicar os 12% de linfonodos não-metastáticos com ecogenicidade reduzida deste trabalho e, por isso, não deve ser considerada como fator único de diferenciação entre processos benignos e malignos.

Apesar da maior probabilidade do linfonodo não-metastático apresentar vascularização discreta ou pequena e do linfonodo metastático apresentar vascularização moderada ou elevada, observaram-se exceções em ambos os casos. No grupo de linfonodos não-metastáticos a detecção de fluxo moderado ou elevado provavelmente está associada aos linfonodos de caráter inflamatório em cujo processo há aumento do fluxo e do diâmetro vascular (CHAMMAS; SAITO; CERRI,

2004; NYMAN et al., 2005). No grupo de linfonodos metastáticos com vascularização discreta ou pequena, acredita-se que focos de isquemia, necrose ou doença tromboembólica possam causar áreas hipoperfundidas ou até mesmo aspecto avascular (SALWEI; O'BRIEN; MATHESON, 2005).

A localização da vascularização identificada no interior do linfonodo apresentou forte associação com o diagnóstico, com tendência de a vascularização ser hilar nos não-metastáticos e de ser do tipo periférica ou mista no grupo dos linfonodos metastáticos, notando-se que em nenhum linfonodo não-metastático o fluxo foi do tipo periférico e em nenhum metastático a vascularização foi do tipo hilar. Este resultado foi concordante com os trabalhos de Tschammler et al. (1996), Eksioğlu; Özdemir e Özdemir (2003), Esen et al. (2005), Nyman et al. (2005).

Uma das hipóteses para o deslocamento dos vasos hilares levantadas por Salwei, O'Brien e Matheson (2005) e Steinkamp et al. (2002) é a de que proliferação de células neoplásicas possa gerar um efeito de massa e alterar o curso normal dos vasos hilares, deslocando-os para a periferia; quanto aos vasos aberrantes, existe a possibilidade de representarem neovascularização resultante da angiogênese. Steinkamp et al. (2002) relatam que o tipo de padrão vascular com aspecto pontilhado, periférico ou misto, depende do tempo de evolução do processo metastático, do grau de infiltração celular e de angiogênese e da presença de áreas de necrose.

Os resultados deste trabalho indicam não haver característica ultrasonográfica absoluta para categorizar o linfonodo como metastático ou não-metastático, mas há maior ou menor tendência de associação de determinadas características com o diagnóstico, assim como discutido por Chammas, Saito e Cerri (2004).

Deve-se considerar grande a possibilidade de comprometimento metastático, na presença de linfonodo com o conjunto de características: contorno irregular, forma arredondada com razão C/E menor que 2, arquitetura desorganizada e com ecotextura homogênea ou heterogênea, ecogenicidade alterada, vascularização elevada e do tipo periférica, em função da forte associação entre tais características e o diagnóstico metastático.

Em relação ao grupo dos linfonodos não-metastáticos, sugere-se que na presença das características ultra-sonográficas: contorno regular, forma ovalada com razão C/E maior que 2, arquitetura e ecotextura preservadas, ecogenicidade

normal, vascularização discreta a pequena e de localização hilar, considere-se maior a possibilidade de estar diante de um linfonodo não-metastático.

Os altos índices de sensibilidade (94,1%) e de especificidade (92%) do exame ultra-sonográfico na diferenciação de linfonodos metastáticos de não-metastáticos em cadelas com neoplasia mamária obtidos neste trabalho, somados à elevada taxa de concordância diagnóstica (92,5%) entre os exames ultra-sonográfico e histopatológico e aos elevados valores de VP+ (0,8) e VP- (0,9787), indicam que, para esta avaliação, o ultra-som foi uma técnica bem sucedida e confiável. Altos índices de sensibilidade e especificidade e de precisão na avaliação ultra-sonográfica de linfonodos superficiais foram obtidos também por Esen et al. (2005) em estudo com linfonodos axilares não palpáveis de mulheres com câncer de mama, indicando que o ultra-som é uma técnica bem sucedida e confiável para avaliar essa classe de pacientes. De forma semelhante, Torabi, Aquino e Harisinghani (2004) verificaram que critérios relacionados ao tamanho, forma e distribuição vascular têm permitido ao exame ultra-sonográfico atingir precisão diagnóstica de 89 a 94% na diferenciação entre linfonodos cervicais em seres humanos, com características benignas e malignas.

Da mesma forma que na medicina humana, em que se recomenda que, frente a uma suspeita de processo maligno, prossiga a investigação até se certificar do diagnóstico (AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY, 2003), sugere-se que, quando o exame ultra-sonográfico em cadelas com neoplasia mamária indicar a presença de metástase no linfonodo, se prossiga a investigação para certificar-se do diagnóstico pois, apesar de existir uma chance muito grande do linfonodo realmente ser metastático, há que se considerar 20% de falso-positivos (VP+ igual a 0,8). De outra forma, frente a uma sugestão diagnóstica de processo não-metastático existe uma chance mínima de não o ser, pois os falso-negativos foram de apenas 2,2%.

Num país como o Brasil, em que há de se considerar as dificuldades financeiras de grande parcela da população e em que ainda não há disponibilidade na rotina da medicina veterinária de técnicas cintilográficas e de modalidades anatômico-funcionais, o ultra-som se mostra como um exame não invasivo, que traz informações importantes na diferenciação de linfonodos com e sem comprometimento metastático e que apresenta custo relativamente acessível, além de ser técnica disponível, principalmente em grandes centros urbanos.

6 CONCLUSÃO

1. As principais características ultra-sonográficas para classificar um linfonodo inguinal superficial como metastático são: contorno irregular, forma arredondada com razão C/E menor que 2, arquitetura desorganizada, ecotextura homogênea ou heterogênea, ecogenicidade alterada, vascularização elevada e do tipo periférica.
2. As principais características ultra-sonográficas para classificar um linfonodo inguinal superficial como não-metastático são: contorno regular, forma ovalada com razão C/E maior que 2, arquitetura preservada, ecotextura preservada, ecogenicidade normal, vascularização discreta a pequena e de localização hilar.
3. O exame ultra-sonográfico de linfonodos inguinais superficiais em cadelas com neoplasia mamária tem alta sensibilidade e alta especificidade para diferenciar processos metastáticos dos não-metastáticos.
4. O valor preditivo positivo de 0,8, apesar de elevado com alta possibilidade de classificar como metastático o linfonodo que for realmente metastático, indica que frente a suspeita de metástase no linfonodo inguinal superficial pelo exame ultra-sonográfico, se prosseguir a investigação para confirmação, em função da possibilidade de falso-positivos.
5. O valor preditivo negativo de 0,9787 indica que ao categorizar o linfonodo inguinal superficial como não-metastático pelo exame ultra-sonográfico muito provavelmente ele seja realmente não-metastático.
6. O exame ultra-sonográfico dos linfonodos regionais, à semelhança dos inguinais superficiais para as neoplasias nas glândulas mamárias abdominais caudais e inguinais, constitui importante ferramenta com alta confiabilidade na detecção de metástase e sugere-se incluí-lo como rotina do estadiamento de neoplasias mamárias em cadelas.

REFERÊNCIAS

ADAMS, D. R. **Canine anatomy: a systemic study (Lymphatic System)**. Iowa: The Iowa State University Press, 1986. p. 379-397.

AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY. **Breast imaging and reporting data system ultrasound atlas (BI-RADS®-US)**. 1.ed. Reston, Virginia: ACR, 2003. 90 p.

BENJAMIN, S. A.; LEE, A. C.; SAUNDERS, W. J. Classification and behavior of canine mammary epithelial neoplasms based on life-span observations in Beagles. **Veterinary Pathology**, v. 36, n.5, p. 423-436, 1999.

BLEVINS, W. E. Ultrasonography for cancer diagnosis and monitoring. In: MORRISON, W. B. **Cancer in dogs and cats: medical and surgical management**. Jackson: Teton NewMedia, 2002. p. 565-572.

BRUNETON, J. N.; RUBATELLI, L.; SOLBIATI, L. Linfonodos. In: SOLBIATI, L.; RIZZATTO, G. **Ultra-sonografia das estruturas superficiais: alta frequência, doppler e procedimentos intervencionistas**. Rio de Janeiro: Revinter, 1998. p. 279-301.

CERRI, G. G.; MÓLNAR, L. J.; VEZOZZO, D. C. P. Espectros de ondas e seus artefatos. In: _____ **Doppler**. São Paulo: Sarvier, 1996. p. 15-30.

CHAMMAS, M. C.; SAITO, O. C.; CERRI, G. G. Linfonodo cervicais. In: SAITO, O. C. **Ultra-sonografia de pequenas partes**. Rio de Janeiro: Revinter, 2004. p. 155-170.

CHUN, R.; GARRET, L. Urogenital and mammary gland tumors. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and cat**. St Louis: Elsevier Saunders, 2005. v.1, p. 784-789.

DRAGONI, F.; CARTONI, C.; PESCARMONA, E.; CHIAROTTI, F.; PUOPOLO, M.; ORSI, E.; PIGNOLONI, P.; De GREGORIS, C.; MANDELLI, F. The Role Of High Resolution Pulsed and Color Doppler Ultrasound In The Differential Diagnosis of Benign and Malignant Lymphadenopathy. **Cancer**, v. 85, n. 11, p. 2485-2490, 1999.

EGENVALL, A.; BONNETT, B. N.; ÖHAGEN, P.; OLSON, P.; HEDHAMMAR, Å. EULER, H. V. Incidence of and survival after mammary tumors in a population of

over 80,000 insured female dogs in Sweden from 1995 to 2002. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 69, n.1-2, p. 109-127, 2005.

EKSIOĞLU, A. S.; ÖZDEMİR, A.; ÖZDEMİR, H. Aksiller lenfadenopatilerin ayırıcı tanısında gri-skala ve renkli-power Doppler ultrasonografi. **Tanısal ve Girişimsel Radyoloji**, v. 9, n.4, p. 445-451, 2003.

ESEN, G.; GURGES, B.; YILMAZ, M. H.; ILVAM, S.; ULUS, S.; CELIK, V.; FARAHMAND, M.; CALAY, O. O. Gray scale and power Doppler US in the preoperative evaluation of axillary metastases in breast cancer patients with no palpable lymph nodes. **European Radiology**, v. 15, n.6, p. 1215-1223, 2005.

EVANS, H. E.; de LAHUNTA, A. **Guia para a dissecação do cão**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

FIDLER, I. J.; BRODEY, R. S. A necropsy study of canine malignant mammary neoplasms. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 151, n. 6, p. 710-715, 1967.

FONSECA PINTO, A. C. B. C. **Radiologia convencional e tomografia computadorizada na avaliação do tórax de cadelas com neoplasias mamárias malignas**. 2003. 103 f. Tese (Doutorado em Clínica Cirúrgica Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.

HELLMÉN, E.; BERGSTRÖM, R.; HOLMBERG, L.; SPÅNGBERG, I. B.; HANSSON, K.; LINDGREN, A. Prognostic factors in canine mammary tumours: a multivariate study of 202 consecutive cases. **Veterinary Pathology**, v. 30, n. 1, p. 20-27, 1993.

IOACHIM, H. L. **Lymph node pathology**. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1994.

ITOH, T.; UCHIDA, K.; ISHIKAWA, K.; KUSHIMA, K.; KUSHIMA, E.; TAMADA, H.; MORITAKE, T.; NAKAO, H.; SHII, H. Clinicopathological survey of 101 canine mammary gland tumors: differences between small-breed dogs and others. **The Journal of Veterinary Medical Science**, v. 67, n. 3, p. 345-347, 2005.

KARAYANNOPOULOU, M.; KALDRYMIDOU, E.; CONSTANTINIDIS, T. C.; DESSIRIS, A. Adjuvant post-operative chemotherapy in bitches with mammary cancer. **Journal of Veterinary Medicine Series A**, v. 48, n. 2, p. 85-96, 2001.

KARAYANNOPOULOU, M.; KALDRYMIDOU, E.; CONSTANTINIDIS, T.C.; DESSIRIS, A. Histological grading and prognosis in dogs with mammary carcinomas: application of a human grading method. **Journal of Comp. Pathology**, v. 133, n.4, p. 246-252, 2005.

KINNS, J.; MAI, W. Association between malignancy and sonographic heterogeneity in canine and feline abdominal lymph nodes. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 48, n. 6, p. 565–569, 2007.

LOAR, A. S. Tumores do sistema genital e glândulas mamárias. In: ETTINGER, S. J. **Tratado de medicina interna veterinária: moléstias do cão e do gato**, São Paulo: Manole, 1992. v.4, p. 1900-1906.

MISDORP, W.; ELSE, R. W.; HELLMEN, E.; LIPSCOMB, T. P. **WHO histological classification of mammary tumors of the dog and the cat**. Washington, DC: Institute of Pathology of Armed Forces, 1999. v. 7.

MORRISON, W. B. Canine and Feline Mammary Tumors. In: _____. **Cancer in dogs and cats: medical and surgical management**. Jackson: Teton NewMedia, 2002. p. 565-572.

NICKEL, R.; SCHUMMER, A.; SEIFERLE, E. **The anatomy of the domestic animals: The circulatory system, the skin, and the cutaneous organs of the domestic mammals**. Berlin-Hamburg: Verlag Paul Parey, 1981.

NORRIS, A. M.; HARAUZ, G.; EGE, G. N.; BROXUP, B.; VALLI, V. E. O.; LEGER, L. Lymphoscintigraphy in canine mammary neoplasia. **American Journal of Veterinary Research**, v. 42, n. 2, p. 195-199, 1982.

NYLAND, T. G.; MATTOON, J. S.; WISNER, E. R. Physical principles, instrumentation and safety of diagnostic ultrasound. In: NYLAND, T. G.; MATTOON, J. S. **Veterinary diagnostic ultrasound**. Philadelphia: WB Saunders, 1995. p. 3-18.

NYMAN, H. T.; KRISTENSEN, A. T.; FLAGSTAD, A.; McEVOY, F. J. A review of the sonographic assessment of tumour metastases in liver and superficial lymph nodes. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 45, n. 5, p. 438-448, 2004.

NYMAN, H. T.; KRISTENSEN, A. T.; SKOVGAARD, I. M.; McEVOY, F. J. Characterization of normal and abnormal canine superficial lymph nodes using gray-scale B-mode, color flow mapping, power, and superficial Doppler ultrasonography: a

multivariate study. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 46, n. 5, p. 404-410, 2005.

PATSIKAS, M. N.; KARAYANNOPOULOU, M.; KALDRYMIDOY, E.; PAPAZOGLU, L. G.; PAPADOPOULOU, P. L.; TZEGAS, S. I. The lymph drainage of the neoplastic mammary glands in the bitch: A lymphographic study. **Anatomy Histology Embryology**, v. 35, n.4, p. 228–234, 2006.

PEREIRA, C. T. **Avaliação cintilográfica da vascularização e drenagem linfática de glândulas mamárias de cadelas**. 2005. 181 f. Dissertação (Mestrado em Anatomia) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.

PEREIRA, C. T.; RAHAL, S. C.; BALIEIRO, J. C. C.; RIBEIRO, A. A. C. M. Lymphatic drainage on healthy and neoplastic mammary glands in female dogs: Can it really be altered? **Anatomy Histology Embryology**, v.32, n.5, p.282-290, 2003.

ROSNER, B. **Fundamentals of biostatistics**. 2. ed. Massachusetts: PWS Publishers, 1986.

SALWEI, R. M.; O'BRIEN, R. T.; MATHESON, J. S. Characterization of lymphomatous lymph nodes in dogs using contrast harmonic and power Doppler ultrasound. **Veterinary Radiology and Ultrasound**, v. 46, n. 5, p. 411-416, 2005.

SAUTET, J. Y.; RUBERTE, J.; LOPEZ, C.; GINE, J. M.; ORDOÑEZ, G.; CINGIA, A. Lymphatic System of the Mammary Glands in the Dog: An Approach to the Surgical Treatment of Malignant Mammary Tumours. **Canine Practice – Surgery**, v. 17, n. 2, p. 30-33, 1992.

SORENMO, K. Canine mammary gland tumors. **The Veterinary Clinics of North America: small animal practice**, v. 33, n. 3, p. 573-596, 2003.

STAVROS, A. T. Avaliação de linfonodos regionais em pacientes com câncer de mama. In: _____. **Ultra-sonografia da mama**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 783-822.

STEINKAMP, H. J.; WISSGOTT, C.; RADEMAKER, J.; FELIX, R. Current status of power Doppler and color Doppler sonography in the differential diagnosis of lymph node lesions. **European radiology**, v. 12, n.7, p. 1785-1793, 2002.

TORABI, M.; AQUINO, S. L.; HARISINGHANI, M. G. Current Concepts in Lymph Node Imaging. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 45, n.9, p. 1509-1518, 2004.

TORRES, L. N. **Expressão de conexinas e de e-caderina em glândulas mamárias hiperplásicas e neoplásicas de caes**. 2002. 150 f. Dissertação (Mestrado em Patologia Experimental e Comparada) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2002.

TSCHAMMLER, A.; BEER, M.; HAHN, D. Differential diagnosis of lymphadenopathy: power Doppler vs color Doppler sonography. **European Radiology**, v. 12, n. 7, p. 1794-1799, 2002.

TSCHAMMLER, A.; OTT, G.; SCHANG, T.; SEELBACH-GOEBEL, B.; SCHWAGER, K.; HAHN, D. Lymphadenopathy: differentiation of benign from malignant disease--color Doppler US assessment of intranodal angioarchitecture. **Radiology**, v. 208, n. 1, p.117-123, 1998.

TSCHAMMLER, A.; WIRKNER, H.; OTT, G.; HAHN, D. Vascular patterns in reactive and malignant lymphadenopathy. **European radiology**, v. 6, n. 4, p. 473-480, 1996.

VALLI, V. E. O.; PARRY, B. W. The Hematopoietic System. In: JUBB, K. V. F.; KENNEDY, P. C.; PALMER, N. **Pathology of domestic animals**. 4. ed. New York: Academic Press, 1993. v. 3.

VASSALO, P.; WERNECKE, K.; ROOS, N.; PETERS, P. E. Differentiation of benign from malignant superficial lymphadenopathy: The role of high-resolution US. **Radiology**, v. 183, n. 1, p. 215-220, 1992.

APÊNDICE A – Distribuição das características ultra-sonográficas em modo B dos 67 linfonodos inguinais superficiais, das medidas de comprimento (C), largura (L), espessura (E) e volume (vol) e correspondência diagnóstica ultra-sonográfica (US) e histopatológica (HP), sendo NM=não-metastático e M=metastático. São Paulo, 2008

	Contorno	Borda	Forma	Razão C/L	Arquitetura	Ecotextura	Ecogenicidade	C (cm)	L (cm)	E (cm)	vol (cm ³)	Diagnóstico	
												US	HP
1	regular	definida	ovalada	3,65	preservada	preservada	normal	1,24	0,34	0,73	0,16	NM	NM
2	regular	definida	ovalada	3,88	preservada	preservada	normal	1,28	0,33	0,87	0,19	NM	NM
3	regular	definida	ovalada	5,29	preservada	preservada	normal	1,85	0,35	1,0	0,34	NM	NM
4	regular	pouco def.	ovalada	3,10	preservada	grosseira	normal	1,21	0,39	0,67	0,17	NM	NM
5	regular	definida	ovalada	6,52	desorganizada	homogênea	hipoecogênica	1,63	0,25	0,48	0,1	NM	NM
6	regular	definida	ovalada	4,87	desorganizada	homogênea	hipoecogênica	1,61	0,33	0,58	0,16	NM	NM
7	regular	definida	ovalada	3,88	preservada	preservada	normal	0,66	0,17	0,38	0,02	NM	NM
8	regular	definida	ovalada	2,33	desorganizada	homogênea	hipoecogênica	0,56	0,24	0,41	0,03	NM	NM
9	regular	definida	ovalada	8,06	preservada	preservada	normal	2,58	0,32	0,75	0,32	NM	NM
10	regular	pouco def.	ovalada	6,85	preservada	preservada	normal	1,44	0,21	0,56	0,09	NM	NM
11	irregular	definida	arredondada	1,46	desorganizada	heterogênea	hiperecogênica	3,31	2,26	2,68	10,5	M	M
12	irregular	definida	arredondada	1,30	desorganizada	grosseira	hipoecogênica	1,35	1,04	1,42	1,04	M	M
13	regular	definida	ovalada	2,24	desorganizada	homogênea	hiperecogênica	2,13	0,95	1,73	1,83	M	M
14	irregular	definida	ovalada	2,72	desorganizada	heterogênea	hiperecogênica	3,43	1,26	2,05	4,64	M	M
15	regular	definida	ovalada	1,68	desorganizada	homogênea	hiperecogênica	1,83	1,09	1,46	1,52	M	M
16	regular	definida	ovalada	3,19	preservada	preservada	normal	1,37	0,43	0,24	0,07	NM	NM
17	irregular	definida	amorfa	4,18	desorganizada	grosseira	hipoecogênica	3,26	0,78	1,11	1,48	M	M
18	regular	pouco def.	ovalada	3,09	preservada	grosseira	normal	1,76	0,57	0,59	0,31	NM	NM
19	regular	definida	ovalada	3,48	preservada	preservada	normal	1,01	0,29	0,68	0,1	NM	NM
20	regular	pouco def.	ovalada	2,40	preservada	grosseira	hiperecogênica	1,01	0,42	0,53	0,12	NM	NM
21	regular	definida	ovalada	2,41	preservada	preservada	normal	0,7	0,29	0,69	0,07	NM	NM

	Contorno	Borda	Forma	Razão C/L	Arquitetura	Ecotextura	Ecogenicidade	C (cm)	L (cm)	E (cm)	vol (cm³)	Dx US	Dx HP
22	irregular	definida	ovalada	4,29	desorganizada	grosseira	hiperecogênica	2,19	0,51	0,94	0,55	M	NM
23	regular	pouco def.	ovalada	7,06	preservada	preservada	normal	1,13	0,16	0,36	0,03	NM	NM
24	irregular	definida	ovalada	2,41	preservada	preservada	normal	1,52	0,63	0,81	0,41	NM	M
25	regular	pouco def.	ovalada	4,91	preservada	preservada	normal	1,13	0,23	0,53	0,07	NM	NM
26	regular	definida	ovalada	2,80	preservada	preservada	normal	1,37	0,49	0,55	0,19	NM	NM
27	regular	definida	ovalada	3,36	preservada	preservada	normal	1,21	0,36	0,51	0,12	NM	NM
28	regular	definida	ovalada	2,90	preservada	preservada	normal	0,58	0,2	0,43	0,03	NM	NM
29	regular	definida	ovalada	2,80	preservada	preservada	normal	0,42	0,15	0,37	0,01	NM	NM
30	regular	definida	ovalada	3,98	preservada	preservada	normal	2,19	0,55	0,96	0,61	NM	NM
31	regular	definida	ovalada	4,72	preservada	preservada	normal	1,37	0,29	0,64	0,13	NM	NM
32	regular	definida	arredondada	1,48	preservada	grosseira	hipoecogênica	1,4	0,94	1,26	0,87	M	M
33	irregular	definida	ovalada	2,60	desorganizada	heterogênea	hipoecogênica	2,63	1,01	1,85	2,57	M	M
34	irregular	definida	ovalada	2,26	preservada	grosseira	hipoecogênica	2,15	0,95	1,52	1,63	M	M
35	irregular	definida	ovalada	2,23	desorganizada	heterogênea	hipoecogênica	2,83	1,27	1,58	2,97	M	M
36	irregular	definida	amorfa	1,58	desorganizada	grosseira	hipoecogênica	1,86	1,18	0,89	1,02	M	M
37	regular	definida	arredondada	2,78	desorganizada	homogênea	hipoecogênica	1,61	0,58	1,23	0,6	M	M
38	irregular	definida	ovalada	2,68	preservada	grosseira	normal	2,44	0,91	1,12	1,3	NM	NM
39	regular	definida	ovalada	4,44	preservada	grosseira	normal	2,31	0,52	0,95	0,6	NM	NM
40	irregular	definida	ovalada	3,78	preservada	grosseira	normal	2,08	0,55	0,69	0,41	NM	NM
41	regular	definida	ovalada	2,68	preservada	preservada	normal	1,66	0,62	0,8	0,43	NM	NM
42	regular	definida	ovalada	2,60	preservada	preservada	normal	1,43	0,55	1,01	0,42	NM	NM
43	regular	definida	ovalada	2,76	preservada	preservada	normal	0,8	0,29	0,51	0,06	NM	NM
44	irregular	definida	ovalada	2,64	preservada	grosseira	normal	1,53	0,58	0,92	0,43	NM	NM
45	regular	definida	ovalada	11,4	preservada	preservada	normal	1,95	0,17	0,63	0,11	NM	NM

	Contorno	Borda	Forma	Razão C/L	Arquitetura	Ecotextura	Ecogenicidade	C (cm)	L (cm)	E (cm)	vol (cm³)	Dx US	Dx HP
46	regular	definida	ovalada	5,90	preservada	preservada	normal	1,18	0,2	0,53	0,07	NM	NM
47	regular	definida	ovalada	4,29	preservada	preservada	normal	2,06	0,48	0,61	0,32	NM	NM
48	regular	definida	ovalada	4,62	preservada	preservada	normal	2,08	0,45	1,0	0,49	NM	NM
49	regular	definida	ovalada	5,60	preservada	grosseira	normal	2,69	0,48	0,85	0,57	NM	NM
50	regular	definida	ovalada	2,75	preservada	preservada	normal	1,1	0,4	0,93	0,21	NM	NM
51	regular	definida	ovalada	4,75	preservada	grosseira	hipoecogênica	2,09	0,44	0,88	0,42	NM	NM
52	regular	definida	ovalada	2,61	preservada	preservada	normal	1,2	0,46	0,73	0,21	NM	NM
53	irregular	definida	ovalada	4,13	preservada	grosseira	normal	2,64	0,64	1,34	1,19	M	NM
54	irregular	definida	amorfa	4,15	desorganizada	grosseira	hipoecogênica	1,95	0,47	0,75	0,36	M	NM
55	regular	definida	ovalada	5,57	preservada	preservada	normal	2,45	0,44	0,55	0,31	NM	NM
56	regular	definida	ovalada	3,48	preservada	preservada	normal	1,53	0,44	0,9	0,32	NM	NM
57	regular	definida	ovalada	3,28	preservada	preservada	normal	0,82	0,25	0,4	0,04	NM	NM
58	regular	definida	ovalada	2,93	preservada	preservada	normal	0,94	0,32	0,57	0,09	NM	NM
59	regular	definida	ovalada	3,35	desorganizada	homogênea	hipoecogênica	1,78	0,53	0,86	0,42	M	NM
60	regular	pouco def.	ovalada	3,27	preservada	preservada	normal	0,59	0,18	0,28	0,02	NM	NM
61	regular	pouco def.	ovalada	3,64	preservada	preservada	normal	0,62	0,17	0,28	0,02	NM	NM
62	irregular	definida	ovalada	2,10	desorganizada	homogênea	hipoecogênica	1,45	0,69	0,93	0,49	M	M
63	regular	definida	arredondada	1,34	desorganizada	homogênea	hipoecogênica	0,85	0,63	0,55	0,15	M	M
64	regular	definida	ovalada	5,2	preservada	preservada	normal	1,82	0,35	0,43	0,14	NM	NM
65	regular	pouco def.	ovalada	3,10	preservada	preservada	normal	0,9	0,29	0,4	0,05	NM	NM
66	regular	definida	arredondada	1,87	desorganizada	grosseira	hipoecogênica	2,62	1,4	1,57	3,02	M	M
67	regular	definida	amorfa	2,94	desorganizada	homogênea	hipoecogênica	3,98	1,35	1,96	5,51	M	M

APÊNDICE B – Distribuição das características ultra-sonográficas, em modo Doppler de amplitude, de cada um dos 67 linfonodos inguinais superficiais e correspondência diagnóstica ultra-sonográfica (US) e histopatológica (HP), sendo NM=não-metastático e M=metastático. São Paulo, 2008 (continua)

	Vascularização (quantidade)	Vascularização (localização)	Diagnóstico	
			US	HP
1	pequena	Hilar	NM	NM
2	pequena	hilar	NM	NM
3	moderada	hilar	NM	NM
4	pequena	mista	NM	NM
5	discreta	mista	NM	NM
6	discreta	mista	NM	NM
7	discreta	hilar	NM	NM
8	discreta	mista	NM	NM
9	pequena	hilar	NM	NM
10	discreta	hilar	NM	NM
11	elevada	mista	M	M
12	pequena	periférica	M	M
13	pequena	periférica	M	M
14	moderada	periférica	M	M
15	pequena	periférica	M	M
16	pequena	hilar	NM	NM
17	elevada	mista	M	M
18	discreta	hilar	NM	NM
19	pequena	hilar	NM	NM
20	pequena	mista	NM	NM
21	discreta	hilar	NM	NM
22	moderada	mista	M	NM
23	pequena	hilar	NM	NM
24	moderada	mista	NM	M
25	pequena	hilar	NM	NM
26	moderada	hilar	NM	NM
27	discreta	hilar	NM	NM
28	discreta	hilar	NM	NM
29	discreta	hilar	NM	NM
30	moderada	hilar	NM	NM
31	moderada	hilar	NM	NM
32	elevada	mista	M	M
33	elevada	periférica	M	M
34	moderada	mista	M	M

(conclusão)

	Vascularização (quantidade)	Vascularização (localização)	Diagnóstico	
			US	HP
35	moderada	periférica	M	M
36	elevada	periférica	M	M
37	elevada	periférica	M	M
38	pequena	hilar	NM	NM
39	pequena	hilar	NM	NM
40	discreta	hilar	NM	NM
41	pequena	hilar	NM	NM
42	pequena	hilar	NM	NM
43	discreta	hilar	NM	NM
44	pequena	hilar	NM	NM
45	discreta	hilar	NM	NM
46	discreta	hilar	NM	NM
47	discreta	hilar	NM	NM
48	moderada	hilar	NM	NM
49	moderada	mista	NM	NM
50	moderada	mista	NM	NM
51	moderada	mista	NM	NM
52	moderada	mista	NM	NM
53	elevada	mista	M	NM
54	pequena	mista	M	NM
55	discreta	mista	NM	NM
56	moderada	hilar	NM	NM
57	discreta	hilar	NM	NM
58	discreta	mista	NM	NM
59	pequena	mista	M	NM
60	discreta	hilar	NM	NM
61	discreta	hilar	NM	NM
62	elevada	periférica	M	M
63	moderada	mista	M	M
64	pequena	mista	NM	NM
65	discreta	hilar	NM	NM
66	pequena	mista	M	M
67	discreta	mista	M	M

APÊNDICE C – Dados dos 30 animais avaliados, referentes a idade, raça, peso, realização ou não de ovário-salpingo-histerectomia (OSH), tempo decorrido desde o último cio, freqüência de pseudociese e número de gestações

Animal	Idade (anos)	Raça	Peso (Kg)	Tempo pós OSH	Tempo decorrido desde o último cio	Freqüência de pseudociese	Gestação
1	11	SRD	26,2	2 anos	-	...	primípara
2	11	SRD	10,3	-	8 meses	-	primípara
3	10	Poodle	4,7	1,5 mês	-	várias	nulípara
4	8	Dachshund	5	-	5 meses	várias	nulípara
5	8	Mastin nap.	50	1 ano	-	-	nulípara
6	7	Akita	25	-	6 meses	várias	nulípara
7	10	Poodle	7,2	5 anos	-	várias	nulípara
8	9	Pastor alem.	29,5	4,5 anos	-	-	nulípara
9	9	Collie	38,1	6 meses	-	esporadicamente	nulípara
10	8	Cocker	12,6	2 meses	2 meses	várias	nulípara
11	13	SRD	10,8	7 meses	-	várias	...
12	13	Bichon	3,9	5 meses	-	várias	nulípara
13	7	Cocker	14,3	-	15 dias	esporadicamente	nulípara
14	9	Poodle	2,75	6 meses	-	-	nulípara
15	8	Rottweiler	38	1,5 mês	-	uma vez	primípara
16	12	SRD	17,8
17	10	SRD	...	-	1 ano	uma vez	nulípara
18	9	Pit bull	...	-	2 meses	-	plurípara
19	6	Labrador	...	-	2 meses	uma vez	nulípara
20	7	Dachshund	7,1	-	4 meses	-	nulípara
21	4	Poodle	8,1	-	5 meses	uma vez	nulípara
22	6	Dachshund	10	2 sem	-	várias	primípara
23	4	Dálmata	23	-	1 mês	várias	nulípara
24	8	SRD	17,5	-	2,5meses	várias	nulípara
25	4	SRD	19	2 meses	4 meses	uma vez	nulípara
26	13	Poodle	4	-	30 dias	várias	plurípara
27	8	Poodle	4,6	1,5 mês	-	-	primípara
28	11	Poodle	5,2	-	no cio	-	nulípara
29	7	Poodle	5,9	-	2,5meses	várias	nulípara
30	7	Golden ret.	30,3	2 meses	-	uma vez	nulípara

Das 30 cadelas examinadas sete (23,3%) eram sem raça definida e 23 (76,7%) com raça definida sendo oito da raça Poodle, três Dachshunds, dois Cockers e as demais correspondentes a um exemplar de cada uma das seguintes raças: Mastin Napolitano, Akita, Pastor Alemão, Collie, Bichon Frisé, Rottweiler, Pit Bull, Labrador, Dálmata e Golden Retriever. A idade dos animais variou de 04 a 13 anos com média e desvio padrão de $8,6 \pm 2,5$ anos.

Do total de 30 cadelas, vinte (66,7%) já haviam apresentado pseudociese, sendo que catorze por mais de uma vez. Quinze (50%) cadelas eram castradas. Em relação ao histórico de gestações, 21 (70%) cadelas eram nulíparas, cinco (16,7%) primíparas, duas (6,65%) pluríparas e em dois casos (6,65%) não foi possível obter informação.

APÊNDICE D – Relação das 30 cadelas (C) com tumores na mama e dos 67 linfonodos inguinais superficiais (Linf.) avaliados, com tempo de evolução do tumor, localização do tumor de pior grau histológico, tamanho do tumor, classificação histopatológica do tumor (HP) e presença de invasão metastática em linfonodo. São Paulo, 2008 (continua)

C	Tempo evolução (meses)	Localização (mama)	Tamanho (cm)	HP	Linf.	Metástase linfonodo
1	24	inguinal E	1,0	adenoma complexo	1	não
					2	não
					3	não
2	...	abdominal caudal E	5x2	carcinoma simples tubular bem diferenciado grau I	4	não
3	6	abdominal cranial D	2,0	carcinoma simples túbulo-papilífero grau I	5	não
					6	não
4	...	inguinal E	0,5	carcinoma simples túbulo-papilífero grau II	7	não
					8	não
5	1	inguinal D	3x2	carcinoma simples papilífero	9	não
					10	não
6	...	Inguinal D	12x3,5x3	carcinoma simples anaplásico grau III	11	sim
					12	sim
					13	sim
					14	sim
					15	sim
7	6	abdominal caudal D	1,0	tumor benigno misto	16	não
8	2	abd. cranial / abd.caudal / ing. E	1,5cm de espessura	carcinoma simples tubular grau II	17	sim
9	...	inguinal D	0,3	carcinoma complexo grau I	18	não
10	6	inguinal E	1,0x0,5	adenoma complexo	19	não
					20	não
					21	não
					22	não
11	6	abdominal caudal E	2,5x1	carcinoma complexo grau I	23	não
12	6	abdominal caudal D	3x2	carcinoma simples túbulo papilífero grau III com embolização linfática	24	sim
					25	não
13	1	abdominal cranial D	0,5	hiperplasia lobular	26	não
					27	não
14	...	abdominal caudal E	0,4x0,3	carcinoma simples túbulo papilífero grau I	28	não
					29	não
15	5	torácica caudal D	0,5cm	carcinoma simples túbulo-papilífero grau I	30	não
					31	não
16	1	inguinal E	3,8x2	carcinoma simples túbulo-papilífero de alto grau com embolização linfática	32	sim
					33	sim
					34	sim
					35	Sim

(conclusão)

C	Tempo evolução (meses)	Localização (mama)	Tamanho (cm)	HP	Linf.	Metástase linfonodo
17	12	abdominal caudal D	10x5x2	carcinoma simples sólido invasivo grau III	36	sim
					37	sim
18	4	inguinal E	0,2cm	carcinoma simples tubular grau II	38	não
					39	não
					40	não
19	12	inguinal D	2,5x3x0,7	adenoma complexo	41	não
					42	não
					43	não
					44	não
20	4	abdominal caudal E	0,3x0,2	adenoma complexo	45	não
					46	não
21	24	inguinal E	4x3,5x2,5	carcinoma simples sólido grau II	47	não
					48	não
22	...	Abdominal caudal / ing. D	2,3x2x0,9	carcinoma complexo grau I	49	não
23	...	abdominal cranial D	2x1,5	carcinoma complexo grau I	50	não
					51	não
					52	não
					53	não
24	4	inguinal E	0,5	adenoma simples	54	não
					55	não
25	3	inguinal E	1,6x1,5	cistos mamários	56	não
					57	não
26	12	abdominal caudal D	0,8	carcinoma tubular simples grau II	58	não
					59	não
27	12	abdominal caudal D	1x1	carcinoma complexo bem diferenciado grau I	60	não
					61	não
28	8	inguinal D	1,6x1x1	carcinoma simples sólido de alto grau com embolização neoplásica acentuada	62	sim
					63	sim
29	2	abdominal cranial D	2,9x0,88	displasia mamária	64	não
					65	não
30	...	inguinal D	3x0,85	carcinoma mamário de arranjo tubular com metástase em linfonodo regional (laudo externo)	66	sim
					67	sim