



UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

CARACTERIZAÇÃO ECOGRÁFICA E MEDIÇÃO DO ÍNDICE DE RESISTÊNCIA  
VASCULAR EM LINFADENOPATIAS ABDOMINAIS EM CÃES E GATOS

SÓNIA SOFIA FERRARIA SEBASTIÃO

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Maria Rita Martins Garcia  
da Fonseca

Doutor Rodolfo Assis Oliveira Leal  
Dra. Ana Sofia Teixeira Enes das Eiras

ORIENTADORA

Dra. Ana Sofia Teixeira Enes das Eiras

CO-ORIENTADOR

Doutor José Paulo Pacheco Sales Luís

2019

LISBOA

---





UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

CARACTERIZAÇÃO ECOGRÁFICA E MEDIÇÃO DO ÍNDICE DE RESISTÊNCIA  
VASCULAR EM LINFADENOPATIAS ABDOMINAIS EM CÃES E GATOS

SÓNIA SOFIA FERRARIA SEBASTIÃO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Maria Rita Martins Garcia  
da Fonseca

Doutor Rodolfo Assis Oliveira Leal

Dra. Ana Sofia Teixeira Enes das Eiras

ORIENTADORA

Dra. Ana Sofia Teixeira Enes das Eiras

CO-ORIENTADOR

Doutor José Paulo Pacheco Sales Luís

2019

LISBOA

---

## **Agradecimentos**

À minha avó, por todo o carinho e cuidado constante. Pela simplicidade com que leva a vida e por todos os valores transmitidos.

À Dra. Ana Eiras, um especial agradecimento por ter aceite orientar esta dissertação. Por todo o carinho, paciência e mais paciência que teve comigo. Por se ter demonstrado sempre disponível em ajudar-me e apoiar-me, mesmo com tanto trabalho em mãos e por ser uma inspiração tanto na profissão Médico-Veterinária, como no seu carácter. Um obrigado gigante.

Ao Professor Doutor José Sales Luís, por ter aceite co-orientar este trabalho. Só tenho a agradecer por todo o apoio e ajuda.

À Professora Graça Pires, pela pronta disponibilidade e ajuda na correção dos termos anatómicos.

A todos os Médicos-Veterinários e enfermeiros do Hospital Veterinário do Restelo com quem tive a oportunidade de estagiar ou com quem me cruzei. Por toda a ajuda, pelos conhecimentos transmitidos e pela amizade.

Ao Caetano, por me ter acompanhado ao longo deste percurso. Por compensar o que eu tenho em falta de serenidade e de sentido de (bom) humor, e por me ter apoiado, sempre.

À Patrícia, Vitória, Cris, Ana Rita, Catarina (monte), Margarida, Catarina (soz) e Joana pela amizade, partilha de sofrimento em época de exames e de risadas em tantas outras, e pelas boas memórias que vão ficar guardadas.

Ao Rúben pelo papel de quase irmão mais velho para mim, e por todos os conselhos e apoio.

Ao Nuno, por tudo.

À Xana, pela plenitude caótica com que leva a vida, pelos policiais nórdicos emprestados e por toda a amizade e conversas.

A todos os restantes Professores, Médicos Veterinários e colegas que contribuíram para a minha formação académica e pessoal.



## Resumo

### **Caracterização ecográfica e medição do Índice de Resistência Vascular em Linfadenopatias abdominais em cães e gatos**

A linfadenopatia abdominal é uma alteração inespecífica comum a várias etiologias que pode ocorrer principalmente devido a hiperplasia reativa, linfadenite ou infiltração neoplásica.

A presente dissertação pretende caracterizar ecograficamente e medir o Índice de Resistência Vascular em linfadenopatias (IRL) abdominais para compreender se estes parâmetros poderão ser utilizados para distingui-las entre si. A amostra em estudo compreendeu 4 canídeos (Grupo C) e 4 felídeos (Grupo F) com linfadenopatia abdominal. No grupo C só foram avaliados linfonodos ilíacos mediais (n=4). Os resultados médios da avaliação morfológica foram de  $19,7 \pm 4,98$  mm para o eixo curto, de  $36,8 \pm 6,57$  mm para o eixo longo e de  $0,55 \pm 0,15$  para o rácio eixo curto-eixo longo (rácio S/L). Apresentaram-se predominantemente com forma oval (75%), ecogenicidade mista (75%), heterogéneos (75%), com hilo ausente (75%), bordos irregulares (75%), gordura perinodal hiperecogénica (100%) e reforço acústico presente (50%) ou ausente (50%). O IRL médio foi de  $0,81 \pm 0,03$ . Os diagnósticos definitivos foram de linfoma (n=3) e de metastização por carcinoma (n=1). No grupo F foram avaliados linfonodos jejunais (n=3), com resultados médios de  $13,2 \pm 8,66$  mm para o eixo curto, de  $36,8 \pm 8,66$  mm para o eixo longo e de  $0,34 \pm 0,15$  para o rácio S/L; e pancreaticoduodenal (n=1) com 8 mm de eixo curto e 22,4 mm de eixo longo e rácio S/L de 0,36. Apresentaram-se predominantemente ovais (50%), com ecogenicidade mista (50%) e hipoecogénica (50%), heterogéneos (75%), com hilo ausente (100%), com bordos irregulares (100%), gordura perinodal hiperecogénica (50%) ou hipoecogénica (50%) e reforço acústico presente (50%) ou ausente (50%). O IRL médio foi de  $0,70 \pm 0,10$ . Os diagnósticos definitivos foram de linfoma (n=2) e de metastização por carcinoma (n=2).

A maioria das características ecográficas e os valores de IRL estão de acordo com o descrito em estudos prévios para linfadenopatias neoplásicas. Como não existem estudos anteriores do IRL na espécie felina, os seus resultados foram comparados com os valores descritos para cão e humanos, sendo este um estudo piloto.

Palavras-chave: Ecografia, Doppler, Linfadenopatia abdominal, Índice de Resistência Vascular, cão, gato.



## **Abstract**

### **Ultrasonographic characterization and Resistive Index measure in Abdominal Lymphadenopathy in dogs and cats**

Abdominal lymphadenopathy is a nonspecific change common to several etiologies that may occur mainly due to reactive hyperplasia, lymphadenitis or neoplastic infiltration.

The present dissertation intends to characterize the ultrasonographic features and to measure the Resistive Index in intraabdominal lymphadenopathies (IRL), in order to understand their utility in the differentiation between different etiologies of lymphadenopathies. The study sample comprised 4 dogs (Group C) and 4 cats (Group F) with abdominal lymphadenopathy. In group C, only medial iliac lymph nodes were evaluated (n = 4). The mean results of the morphological evaluation were  $19,7 \pm 4,98$  mm for the short axis,  $36,8 \pm 6,57$  mm for the long axis and  $0,55 \pm 0,15$  for the short-to-long axis ratio (S/L ratio). They were predominantly oval (75%), with mixed echogenicity (75%), heterogeneous (75%), without an hyperechoic hilus (75%), with irregular margins (75%), hyperechogenic perinodal fat (100%) and acoustic enhancement present (50%) or absent (50%). The mean IRL was  $0,81 \pm 0,03$ . Definitive diagnoses were lymphoma (n = 3) and carcinoma metastasis (n = 1). In group F, jejunal lymph nodes (n = 3) were evaluated, with mean values of  $13,2 \pm 8,66$  mm for the minor axis,  $36,8 \pm 8,66$  mm for the major axis and  $0,34 \pm 0,15$  for the S/L ratio; and a pancreaticoduodenal node (n = 1) with 8 mm of minor axis and 22.4 mm of major axis and S/L ratio of 0.36. They were predominantly oval (50%), with mixed echogenicity (50%) or hypoechoic (50%), heterogeneous (75%), without a hilus (100%) with irregular margins (100%), and acoustic enhancement present (50%) or absent (50%). The mean IRL was  $0,70 \pm 0,10$ . Definitive diagnoses were lymphoma (n = 2) and metastasis for carcinoma (n = 2).

Most echographic characteristics and IRL values are in agreement with previous studies for neoplastic lymphadenopathies. As there are no studies of IRL in cats, their results were compared with the values described for dogs and humans, this being a pilot study.

**Keywords:** Ultrasonography, Doppler, Abdominal lymphadenopathy, Resistive Index, dog, cat





## Índice geral

Agradecimentos.....	i
Resumo .....	iii
Abstract .....	v
Índice de Figuras .....	ix
Índice de Tabelas .....	x
Índice de Equações .....	x
Lista de Abreviaturas e Símbolos.....	xi
I. Descrição das atividades desenvolvidas durante o estágio curricular .....	1
II. Nota Introdutória.....	5
III. Revisão Bibliográfica.....	7
1. Linfonodos abdominais .....	7
1.1. Embriologia .....	7
1.2. Histologia .....	7
1.3. Anatomia.....	8
1.4. Fisiologia.....	10
2. Linfadenopatias.....	11
2.1. Classificação e Patogenia .....	11
2.2. Etiologia .....	12
2.3. Epidemiologia .....	14
2.4. Apresentação Clínica .....	15
2.5. Abordagem diagnóstica de linfadenopatias.....	16
2.5.1. Anamnese e exame físico de estado geral.....	16
2.5.2. Análises laboratoriais .....	17
2.5.3. Imagiologia.....	17
2.5.4. Punção de agulha fina e Biópsia .....	18
3. Contributo da ecografia para a distinção da etiologia de linfadenopatias.....	19
3.1. Avaliação ecográfica de linfonodos abdominais em modo B .....	20
3.2. Caracterização ecográfica de linfadenopatias com recurso ao modo B.....	23
3.2.1. Dimensão.....	23
3.2.2. Forma e Rácio eixo curto-eixo longo .....	25
3.2.3. Bordos e gordura perinodal.....	26
3.2.4. Hilo detetável .....	26
3.2.5. Ecogenicidade e Ecotextura.....	27
3.2.6. Reforço acústico posterior.....	28
4. Avaliação de linfadenopatias com ecografia Doppler .....	28
4.1. Índices hemodinâmicos.....	29
4.2. Aspetos da fisiopatologia vascular em linfadenopatias.....	31
4.3. Avaliação do Índice de Resistência Vascular em linfadenopatias.....	34
4.3.1. Medição do Índice de Resistência Vascular em linfonodos .....	34
4.3.2. Índices de Resistência e Pulsatilidade em linfadenopatias .....	35
4.3.3. Fatores que influenciam o Índice de Resistência Vascular .....	38
4.4. Associação dos parâmetros ecográficos com a etiologia da linfadenopatia.....	39
5. Limitações do exame ecográfico .....	40
IV. Caracterização ecográfica e medição do Índice de Resistência Vascular em Linfadenopatias abdominais em cães e gatos.....	42
1. Introdução .....	42
2. Objetivos .....	42
3. Material e Métodos.....	42
3.1. Critérios de inclusão e exclusão .....	42
3.2. Métodos .....	43
4. Resultados .....	46
4.1. Amostra em estudo .....	46
4.2. Grupo C .....	46
4.2.1. Caracterização da amostra .....	46
4.2.2. Anamnese, exame físico e exames complementares de diagnóstico .....	47
4.2.3. Resultados da avaliação ecográfica e da análise de amostras de PAAF .....	47

4.3. Grupo F.....	51
4.3.1. Caracterização da amostra .....	51
4.3.2. Anamnese, exame físico e exames complementares.....	51
4.3.3. Resultados da avaliação ecográfica e da análise de amostras de PAAF.....	52
5. Discussão.....	57
5.1. Limitações do estudo .....	65
V. Conclusões e Perspetivas futuras.....	68
VI. Bibliografia .....	70
ANEXO I- Protocolo de Ecografia Abdominal.....	76
ANEXO II- Valores de IRL descritos em vários grupos de linfonodos de canídeos e valores de <i>cut off</i> propostos pelos autores para distinção entre linfadenopatias benignas e malignas. .	77

## Índice de Figuras

Figura 1- Ilustração da estrutura interna de um linfonodo.....	8
Figura 2- Ilustração representativa da distribuição de alguns linfonodos abdominais no cão.....	9
Figura 3- Linfonodos abdominais: localização anatómica e marcos vasculares.....	22
Figura 4- Esquema ilustrativo do traçado espectral Doppler.....	30
Figura 5- Angioarquitetura normal da vascularização no interior do linfonodo e alterações patológicas.....	32
Figura 6- Traçados espectrais de vasos no interior de linfonodos abdominais.....	37
Figura 7- Exemplo de imagem do modo bidimensional de um linfonodo ilíaco medial no plano longitudinal, com medições dos eixos curto e longo.....	44
Figura 8- Exemplo da imagem visualizada no ecrã do ecógrafo aquando da obtenção de um traçado espectral e medição do IRL.....	45
Figura 9- Imagem do linfonodo ilíaco medial do paciente 1 em modo bidimensional.....	48
Figura 10- Imagem do linfonodo ilíaco medial do paciente 2 em modo bidimensional.....	49
Figura 11- Exemplos de alguns dos traçados espectrais e respetivas medições de IRL nos pacientes do grupo C.....	50
Figura 12- Imagem do linfonodo jejunal do paciente 6 em modo bidimensional.....	53
Figura 13- Imagem do linfonodo pancreaticoduodenal do paciente 8 em modo bidimensional.....	53
Figura 14- Exemplos de alguns dos traçados espectrais e respetivas medições de IRL nos pacientes do grupo F.....	55

## Índice de Tabelas

Tabela 1- Frequência absoluta e relativa do número de horas das rotações realizadas em cada serviço/ especialidade.....	1
Tabela 2- Regiões tributárias dos principais linfonodos abdominais.....	10
Tabela 3- Principais etiologias dos diferentes tipos de linfadenopatias proliferativas (infecciosas e não infecciosas) em cão e gato.....	13
Tabela 4-Principais etiologias dos diferentes tipos de linfadenopatias infiltrativas em cão e gato.....	14
Tabela 5- Relação entre a distribuição de linfadenopatias com aumento de volume do órgão e a etiologia da mesma, em cães e gatos.....	15
Tabela 6-Localização anatômica dos principais linfonodos abdominais.....	21
Tabela 7- Dimensão normal de alguns linfonodos abdominais em cão e gato.....	24
Tabela 8- Caracterização da amostra do grupo C, com média ± DP da idade e peso.....	46
Tabela 9- Parâmetros ecográficos no modo bidimensional dos linfonodos do grupo C.....	49
Tabela 10- Resultados das medições do IRL e categoria do linfonodo em que este foi medido, no grupo C.....	50
Tabela 11- Linfonodos dos quais foram recolhidas amostras, método de análise das mesmas e respetivo resultado, no grupo C.....	51
Tabela 12- Caracterização da amostra do grupo F, com média ± DP da idade e peso.....	51
Tabela 13- Parâmetros ecográficos no modo bidimensional dos linfonodos do grupo F.....	54
Tabela 14- Resultados das medições do IRL e categoria do linfonodo em que este foi medido, no grupo F.....	56
Tabela 15- Linfonodos dos quais foram recolhidas amostras, método de análise das mesmas e respetivo resultado, no grupo F.....	56

## Índice de Equações

Equação 1- Rácio Sístole- Diástole.....	30
Equação 2- Índice de Resistência Vascular.....	30
Equação 3- Índice de Pulsatilidade.....	30

## Lista de Abreviaturas e Símbolos

%	Porcentagem
<	Menor que
>	Maior que
≥	Maior ou igual
®	Marca registada
<b>BMP</b>	<i>Bitmap</i>
<b>bpm</b>	Batimentos por minuto
<b>cm</b>	Centímetros
<b>DP</b>	Desvio padrão
<b>FC</b>	Fêmea ovariectomizada
<b>FeLV</b>	Vírus da leucemia felina ( <i>Feline leucemia virus</i> )
<b>FI</b>	Fêmea inteira
<b>FIV</b>	Vírus da imunodeficiência felina ( <i>Feline immunodeficiency virus</i> )
<b>FRP</b>	Frequência de repetição de pulso
<b>HVR</b>	Hospital Veterinário do Restelo
<b>IBD</b>	Doença inflamatória intestinal
<b>IP</b>	Índice de Pulsatilidade
<b>IR</b>	Índice de Resistência Vascular
<b>IRL</b>	Índice de Resistência Vascular num vaso do parênquima do linfonodo
<b>IRL<sub>m</sub></b>	Média das medições do Índice de Resistência Vascular em cada indivíduo
<b>IRL<sub>x</sub></b>	“x” é o número da medição do IRL em cada indivíduo
<b>MC</b>	Macho castrado
<b>MH</b>	Medicina Humana
<b>MHz</b>	Megahertz
<b>MI</b>	Macho inteiro
<b>MIMV</b>	Mestrado Integrado em Medicina Veterinária
<b>min</b>	Minuto
<b>mm</b>	Milímetros
<b>MV</b>	Medicina Veterinária
<b>n</b>	Número de linfonodos da amostra
<b>PAAF</b>	Punção aspirativa de agulha fina
<b>PARR</b>	<i>PCR for Antigen Receptor Rearrangements</i>
<b>PCR</b>	<i>Polymerase chain reaction</i>
<b>PIF</b>	Peritonite infecciosa felina
<b>Rácio S/D</b>	Rácio Sístole-Diástole
<b>Rácio S/L</b>	Rácio eixo curto-eixo longo ( <i>short-to-long axis ratio</i> )
<b>ROC</b>	<i>Receiver operating characteristic</i>
<b>SD</b>	Sem dados
<b>sp.</b>	Uma espécie
<b>spp.</b>	Várias espécies
<b>TAC</b>	Tomografia axial computadorizada
<b>VFD</b>	Velocidade final da diástole
<b>VM</b>	Velocidade média Doppler
<b>VSM</b>	Velocidade sistólica máxima
<b>WHO</b>	<i>World Health Organization</i>



## I. Descrição das atividades desenvolvidas durante o estágio curricular

O estágio curricular do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária (MIMV) foi realizado na área de clínica e cirurgia de animais de companhia. Decorreu no período entre 1 de outubro de 2017 e 31 de março de 2018, no Hospital Veterinário do Restelo (HVR), com a duração total aproximada de 1160 horas.

Como hospital de referência, o HVR dispõe de diferentes serviços: medicina interna (incluindo endoscopia), cirurgia (odontológica, maxilofacial, de tecidos moles, ortopédica, neurocirurgia e artroscopia), internamento, imagiologia (radiologia, tomografia axial computadorizada (TAC), ecografia), urgências, quimioterapia, hemodiálise e consultas de especialidade. Estas últimas incluem: cardiologia, oftamologia, dermatologia, nefrologia, ortopedia, neurologia, comportamento animal e clínica dos novos animais de companhia.

O hospital disponibiliza os seus serviços 24 horas por dia, todos os dias do ano.

O período de estágio foi distribuído em rotações quinzenais pelas diferentes especialidades e serviços. Aos estagiários era designado o horário de um médico veterinário em cada rotação. Este podia compreender turnos diurnos (de 8 horas) ou noturnos (cerca de 12 horas).

As rotações realizadas, respetiva duração e frequência relativa estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1- Frequência absoluta e relativa do número de horas das rotações realizadas em cada serviço/ especialidade.

Serviço/especialidade	Frequência absoluta do número de horas	Frequência relativa (%) do número de horas
Cardiologia	86	7%
Cirurgia	202	17%
Dermatologia	40	3%
Internamento	186	16%
Imagiologia	192	17%
Medicina Interna	224	19%
Nefrologia	45	4%
Novos Animais de Companhia	11	1%
Oftamologia	90	8%
Oncologia	84	7%
Total	1160	100%

Durante o período de estágio foram acompanhados principalmente canídeos e felídeos, mas também foi possível contactar com algumas aves, reptéis, roedores e lagomorfos.

No decorrer do estágio curricular, e consoante as várias rotações realizadas, foi possível assistir e participar em consultas de medicina interna e especialidade, de avaliação pré- e pós-cirúrgica e de acompanhamento dos casos clínicos. Perante a supervisão do médico-veterinário responsável, as principais atividades desenvolvidas nestas foram: recolha da anamnese, exame físico de estado geral, contenção do animal, preparação e administração de fármacos (por via oral, subcutânea, intramuscular e endovenosa), colheita de amostras de sangue, realização de análises clínicas (hemograma, micro-hematócrito, bioquímicas e



ionograma), colocação de catéteres endovenosos e sistemas de venoclise, medição da glicémia e pressão arterial, realização e interpretação de electrocardiograma, limpeza e desbridamento de feridas, execução de pensos, remoção de pontos simples, colheita de amostras auriculares para citologia, realização de análises de urina e testes rápidos de diagnóstico. As consultas permitiram-me ter um contacto com protocolos vacinais e o diagnóstico e tratamento das doenças mais comuns em clínica de pequenos animais. Houve também a oportunidade de adquirir valências na comunicação com os tutores.

Foi ainda possível assistir auxiliar à realização de endoscopias do aparelho respiratório e gastrointestinal e à realização de exames oftalmológicos, incluindo a realização do exame direto e indireto, gonioscopia, teste de fluoresceína, teste de Shirmer, exame do fundo do olho, tonometria e eletrorretinografia.

As consultas de especialidade, que muitas vezes se tratam de consultas de 2ª opinião, por se tratarem de casos clínicos complexos, permitiram-me ter um contacto mais próximo com várias áreas especializadas da Medicina Veterinária (MV).

No serviço de internamento foram realizadas atividades semelhantes às já referidas, e algumas adicionais: alimentação dos pacientes, incluindo a administração de alimento por sondas esofágicas; oxigenoterapia; algaliação de machos (cães e gatos); monitorização do paciente; e preparação e realização de altas clínicas.

No serviço de imagiologia foi possível auxiliar na contenção e posicionamento dos animais na radiografia e ecografia; realizar radiografias e interpretá-las; assistir e auxiliar à realização de TAC; assistir à realização de punções de medula óssea; assistir à monitorização ecográfica de bypass ureterais e respetiva lavagem; e realizar ecografias abdominais e cistocentese ecoguiada.

No serviço de cirurgia foi possível assistir e participar em cirurgias das diversas áreas, eletivas e não eletivas, e cirurgias de urgência. Neste serviço as atividades desenvolvidas compreenderam a contenção do paciente, a preparação da medicação pré-anestésica, a monitorização anestésica, e a participação em cirurgias como ajudante de cirurgia.

Em todos os serviços houve a oportunidade de discutir os casos clínicos.

Além destas atividades, o estágio no HVR também compreendeu a participação em palestras e a execução de trabalhos para apresentação individual ou colectiva, relacionados a temas de MV, bem como a apresentação e discussão de casos clínicos.

Com o decorrer do período de estágio, foi-me exigida cada vez maior proatividade e autonomia na realização de várias tarefas, sempre sobre a supervisão do Médico-Veterinário. Também foi estimulado o meu pensamento crítico e a necessidade de integração de aspetos de várias áreas, o que me permitiu desenvolver e aplicar muitos dos conhecimentos adquiridos nas disciplinas clínicas do MIMV, bem como adquirir novas capacidades. O estágio curricular constituiu, desta forma e sem dúvida, um marco na minha vida académica e pessoal.

No período final de estágio e após o término deste, foi ainda possível participar na realização de exames ecográficos e outros exames complementares de diagnóstico, que permitiram a recolha de informação para a realização do projeto da dissertação de MIMV.



## II. Nota Introdutória

A linfadenopatia é uma alteração inespecífica embora comum em canídeos e felídeos que pode surgir em vários processos patológicos (Ochoa et al., 2011; Llabrés-Díaz, 2004; Gopegui, Peñalba & Espada, 2004).

Na prática clínica, dada a variedade de alterações que podem estar na sua origem, uma das grandes preocupações aquando da sua identificação é se esta se trata de um processo hiperplásico ou inflamatório, ou se, por outro lado, resulta de infiltração neoplásica primária ou secundária do órgão (Nyman et al., 2006).

A distinção pode ser conseguida com recurso a citologia ou histopatologia de amostras do linfonodo, o que obriga à realização de procedimentos invasivos (Prieto et al., 2009; Nyman & O'Brien, 2007).

Contudo, a realização deste tipo de procedimentos numa primeira abordagem gera alguma relutância por parte do tutor do paciente, principalmente quando se trata da punção com agulha fina ou biópsia de linfonodos abdominais ou pélvicos. Além disso, a crescente preocupação com o bem-estar animal demanda a adoção, sempre que possível e atendendo ao interesse do paciente, de práticas médico-veterinárias menos invasivas.

Assim demonstra-se de grande importância estudar e desenvolver metodologias, que ainda que não permitam obter um diagnóstico definitivo, forneçam numa primeira abordagem informações que possibilitem ao clínico direcionar a sua suspeita clínica e o plano de diagnóstico (de preferência que não impliquem sedação/anestesia ou procedimentos invasivos).

A ecografia tem um papel fundamental neste aspecto, permitindo avaliar a dimensão, forma, e o parênquima do órgão em tempo real e de forma não invasiva (Prieto et al., 2009; Nyman & O'Brien, 2007). Há alguns anos, a ecografia convencional não era um método sensível na identificação de linfonodos abdominais normodimensionados. Recentemente, com o incremento da resolução dos aparelhos e um exame detalhado é possível avaliar a maioria dos linfonodos abdominais (Mattoon, Benny & Nyland, 2015). Além disso, nas últimas décadas a pesquisa no âmbito da ecografia veterinária tem-se dedicado sobretudo em diferenciar lesões benignas de malignas (Cassel, 2014).

O modo Doppler tem menor resolução espacial do que a ecografia em modo B, mas permite avaliar a quantidade, distribuição e arquitectura dos vasos sanguíneos no interior do linfonodo e medir os índices hemodinâmicos (Nyman & O'Brien, 2007), fornecendo valiosas considerações acerca das alterações a decorrer no parênquima do órgão.

Posto isto, a presente dissertação pretende aferir acerca da contribuição do exame ecográfico abdominal realizado por via transcutânea em cães e gatos, com recurso ao modo B convencional e à medição de um índice hemodinâmico- o Índice de Resistência Vascular-, para caracterizar e distinguir a etiologia de linfadenopatias abdominais.

Primeiro, será feita uma revisão bibliográfica relativa a linfonodos abdominais e a alterações destes, e será explorado o contributo da ecografia bidimensional e Doppler para a distinção da etiologia na origem desta alteração. De seguida, será descrito o estudo de linfadenopatias abdominais, recorrendo aos modos ecográficos referidos, em casos clínicos acompanhados no HVR.

A escolha do tema advém de vários fatores. À semelhança dos conhecimentos adquiridos ao longo do MIMV, o período de estágio permitiu aprofundar os conhecimentos acerca da importância dos exames complementares de diagnóstico e da seleção adequada dos mesmos para cada caso clínico, para que possam fornecer informações que conduzam a um diagnóstico definitivo ou que restrinjam a lista de diagnósticos diferenciais. A escolha da ecografia, além de motivada pelo crescente interesse da autora na área, prende-se com o facto de muitos dos centros de atendimento Médico-Veterinário disporem deste serviço; pelo exame ter um bom custo-benefício; por ser praticamente indolor e bem tolerado pela maioria dos pacientes; por não implicar sedação ou anestesia do paciente (na maioria dos casos); por ser um procedimento não invasivo; e por fornecer inúmeras informações no diagnóstico, monitorização e seguimento do paciente na maioria das doenças que provocam organopatias ou outras alterações a nível da cavidade e parede abdominal, mas também torácica e pélvica. A escolha do estudo de alterações em linfonodos abdominais, em particular, resulta do acompanhamento, ao longo do estágio no HVR, de vários casos clínicos em que o paciente se apresentava com sinais clínicos e alterações com sede abdominal (incluindo deste órgão). Nestes casos, em particular, os exames complementares de diagnóstico obtiveram resultados altamente inespecíficos, o que dificultou o diagnóstico definitivo. Deste modo surgiu o interesse de explorar novos métodos/técnicas adicionais.

### **III. Revisão Bibliográfica**

#### **1. Linfonodos abdominais**

Os linfonodos são órgãos parenquimatosos que se encontram ao longo do sistema linfático e que em conjunto com o baço e tecido linfóide associado às mucosas são classificados como órgãos linfóides secundários (Konig & Liebich, 2004; Fry & McGavin, 2007).

##### **1.1. Embriologia**

O sistema linfático desenvolve-se a partir da mesoderme, por vasculogénese e angiogénese, tal como o sistema vascular sanguíneo. Os sacos linfóides dão origem a linfonodos após ocorrer agregação de tecido linfóide em volta dos mesmos. Em redor dos sacos linfáticos encontram-se células mesenquimais que penetram nestes e os transformam numa rede de canais linfáticos. No decorrer do desenvolvimento, surgem linfonodos adicionais ao longo do trajeto do sistema de vasos linfáticos (McGeady et al., 2017).

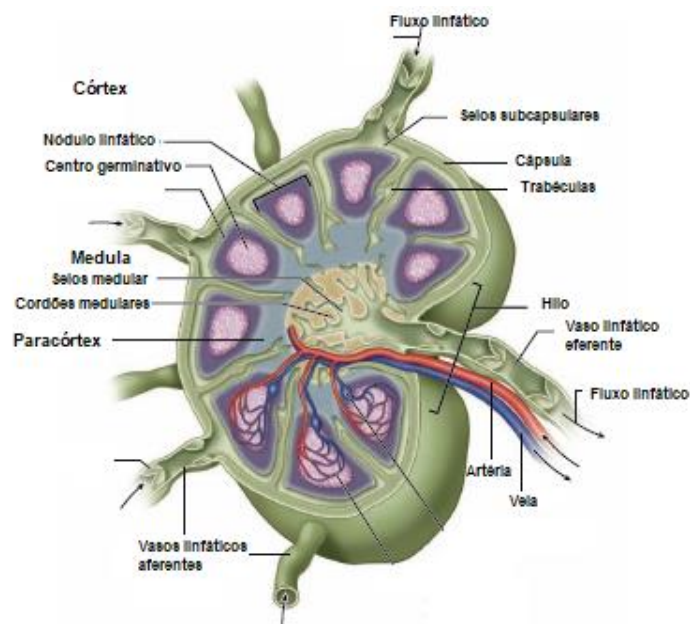
##### **1.2. Histologia**

Os linfonodos são estruturas firmes de superfície lisa, com forma ovóide, de rim ou feijão. Têm um lado convexo (maior), onde desembocam os vasos aferentes e outro côncavo, o hilo, onde se localizam as artérias, veias e os vasos eferentes (Saar & Getty, 2005a; Konig & Liebich, 2004; Chammas et al., 2004).

São constituídos por linfócitos de diversos tamanhos dispostos numa rede de fibras elásticas e músculo liso, com uma cápsula de tecido conjuntivo denso, da qual saem trabéculas ou septos que penetram o parênquima e o dividem (Saar & Getty, 2005a; Junqueira & Carneiro, 2008). Neste pode distinguir-se uma zona cortical e uma zona medular (McGeady et al., 2017). O córtex encontra-se, no caso dos carnívoros domésticos, à periferia do órgão, com exceção da zona do hilo. É constituído por tecido conjuntivo, que origina os seios subcapsulares, e por folículos linfáticos primários. Estes últimos podem ter zonas mais claras, os centros germinativos, onde há produção de linfócitos B. O paracórtex (região mais interna do córtex) é constituído essencialmente por linfócitos T. A medula ocupa o centro do órgão e o hilo. É formada por cordões medulares, onde existem linfócitos (maioritariamente B) e macrófagos, mas também fibras e células reticulares e, em linfonodos imunitariamente estimulados, plasmócitos. Entre os cordões estão os seios medulares (rodeados por macrófagos) que recebem a linfa da zona cortical e a enviam para os vasos eferentes (McGeady et al., 2017; Junqueira & Carneiro, 2008; Konig & Liebich, 2004; Chammas et al., 2004; Fry & McGavin, 2007) (Figura 1).

A região do hilo prolonga-se até ao centro onde se encontram os vasos sanguíneos e linfáticos (Chammas et al., 2004). Os vasos sanguíneos que entram a nível do hilo seguem ao longo da sua linha média, ramificando-se e dando origem a vasos longitudinais e periféricos, numa árvore uniforme (Rettencacher, 2014; Salwei, O'Brien & Matheson, 2005; Tschammler et al., 1998).

Figura 1- Ilustração da estrutura interna de um linfonodo (adaptado de Mescher, 2016).



### 1.3. Anatomia

Normalmente os carnívoros domésticos possuem linfonodos simples (Saar & Getty, 2005b), com dimensão amplamente variável, que no caso dos abdominais usualmente varia entre 0,5 a 4 cm, com exceção do jejunal que poderá medir até 20 cm em cães (Pugh, 1994).

Cada um recebe linfa de uma área corporal específica, que é a sua região tributária. Os conjuntos de linfonodos próximos constituem os centros linfáticos ou linfocentros, que surgem geralmente na mesma região corporal e recebem vasos aferentes das mesmas zonas, ainda que haja diferenças entre espécies (Konig & Liebich, 2004; Saar & Getty, 2005b). Enquanto que alguns linfonodos estão especificamente localizados, outros variam na distribuição anatômica e até na presença entre indivíduos (Pugh, 1994).

A maioria dos linfonodos são classificados relativamente aos órgãos abdominais, genitais ou porção da parede abdominal ou pélvica que drenam (Konig & Liebich, 2004; Pugh, 1994; Widmer, Mattoon & Nyland, 2015).

A cavidade abdominal e respetivos órgãos são drenados por vários grupos de linfonodos, que se encontram ao longo da aorta abdominal, localizados na região lombar e na origem das artérias intestinais. Além destes, junto dos órgãos existem vários linfonodos adicionais (Konig & Liebich, 2004).

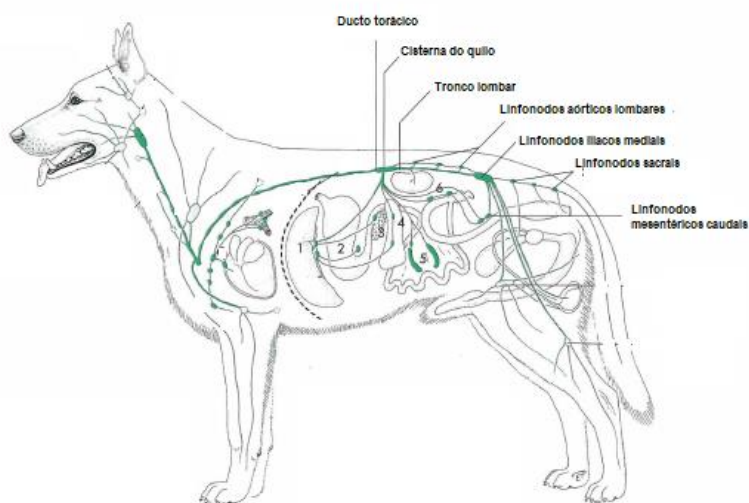
Os três centros linfáticos que drenam as vísceras abdominais (linfocentros celíaco, mesentérico cranial e mesentérico caudal) têm vastas regiões tributárias, que correspondem às zonas irrigadas pelas artérias celíaca, mesentérica cranial e mesentérica caudal. Os vasos eferentes destes linfocentros convergem na cisterna do quilo (D'Anjou & Carmel, 2015). As paredes abdominal e pélvica, e a cavidade pélvica são drenadas pelos linfocentros: lombar e iliossacral (Saar & Getty, 2005b).

Na presente dissertação o termo “linfonodos abdominais” será aplicado, no geral, para designar os linfonodos que drenam a cavidade abdominal/pélvica e/ou a parede abdominal/pélvica, à semelhança da nomenclatura adotada em livros e artigos da especialidade de ecografia (D’Anjou & Carmel, 2015; Davé, Zekas & Auld, 2017; Pugh, 1994; Kinns & Mai, 2007; Mattoon & Nyland, 2015; Widmer, Mattoon & Nyland, 2015; Nyman & O’Brien, 2007; Prieto et al., 2009; Schreurs et al., 2008).

Assim, os linfonodos abdominais podem ser divididos em dois grupos- visceral e parietal. Os linfonodos viscerais incluem os jejunais, os hepáticos, os esplênicos, os cólicos, os mesentéricos caudais e, observados de forma menos consistente, o gástrico e os pancreaticoduodenais (Widmer et al., 2015; Saar & Getty, 2005b; Pugh, 1994; D’Anjou & Carmel, 2015) (Figura 2). No grupo visceral, no gato, somam-se os linfonodos cecais e cólicos direitos (Saar & Getty, 2005b).

Os linfonodos parietais incluem os iliofemorais, os íliacos mediais, os hipogástricos, os sacrais, os aórticos lombares e os renais (Nyman & O’Brien, 2007; Llabrés-Díaz, 2004; Pugh, 1994; Ganesan, Mohindroo, Verma & Saini, 2016; Widmer et al., 2015; D’Anjou & Carmel, 2015) (Figura 2). No gato, além destes, existem ainda os linfonodos inguinais acessórios, glúteos e isquiáticos (Saar & Getty, 2005b).

Figura 2- Ilustração representativa da distribuição de alguns linfonodos abdominais no cão (adaptado de Konig & Liebich, 2004).



Legenda: Linfonodos: 1) hepáticos; 2) gástricos; 3) pancreaticoduodenais; 4) esplênicos; 5) jejunais; 6) cólicos.

As regiões tributárias de alguns dos linfonodos abdominais estão descritas na Tabela 2.



Tabela 2- Regiões tributárias dos principais linfonodos abdominais (adaptado de D'Anjou & Carmel, 2015).

Linfonodo	Regiões tributárias
Hepático	Fígado, estômago, duodeno e pâncreas
Esplênico	Fígado, baço, esófago, estômago, pâncreas e omento
Gástrico	Diafragma, fígado, esófago, estômago, duodeno, pâncreas e peritoneu
Pancreaticoduodenal	Duodeno, pâncreas e omento
Jejunal	Jejuno, íleo e pâncreas
Cólico	Íleo, ceco e cólon
Aórtico lombar e renal	Coluna vertebral, costelas, peritoneu, rins, adrenais, bexiga, útero, próstata e gónadas
Ilíaco medial, hipogástrico e sacral	Ureteres, bexiga, útero, próstata, gónadas, região pélvica e púbica, pele abdominal, vértebras caudais, pélvis, músculos e ossos dos membros posteriores

#### 1.4. Fisiologia

Os linfonodos constituem uma das maiores fontes de células do sistema imunitário e incluem componentes do sistema mononuclear fagocitário e do sistema hematopoiético. Nestes ocorre produção de anticorpos e a imunidade mediada por células (Fry & McGavin, 2007; Couto, 2014a). Em resposta a estímulos antigénicos locais, o órgão está em constante reestruturação e alteração de dimensão (Couto, 2014a).

No seu trajeto a linfa passa, salvo raras exceções, através de pelo menos um linfonodo. Estes são responsáveis por reações imunológicas e por filtrar as matérias estranhas ao organismo, como microorganismos e células tumorais, que são removidos e eliminados da linfa (Konig & Liebich, 2004; Saar & Getty, 2005a; Junqueira & Carneiro, 2008).

No interior do linfonodo, a linfa segue um percurso em que cada zona tem uma função específica: os espaços subcapsulares, que contêm células mononucleares fagocitárias que filtram as partículas que chegam através dos linfáticos aferentes e apresentam os antigénios às células linfóides; o paracórtex, que está envolvido na imunidade mediada por células; os folículos primários, que quando estimulados, se tornam em folículos secundários, com células primitivas linfóides; os cordões medulares em que ocorre multiplicação de plasmócitos em resposta a estimulação antigénica; e os seios medulares, onde há células mononucleares-fagocitárias que “filtram” a linfa que chega aos vasos eferentes, antes desta abandonar o órgão (Couto, 2014a; Junqueira & Carneiro, 2008).

O tamanho e número dos centros germinativos, tal como a distribuição do restante tecido linfático, varia consoante a presença de processos de natureza patológica ou antigénica e a idade do animal. Em animais mais velhos a quantidade de tecido linfático diminui (Saar & Getty, 2005a).

## 2. Linfadenopatias

### 2.1. Classificação e Patogenia

Linfadenopatia é um termo geral que indica a existência de alterações no linfonodo (C. Peleteiro, comunicação pessoal, dezembro 27, 2018). Esta alteração não representa uma entidade etiológica ou doença, resultando de lesão por uma causa primária (Day, 2004). Assim, a alteração do órgão pode indicar a existência de processos patológicos na sua região tributária (Nyman & O'Brien, 2007).

Os agentes nefastos, tais como bactérias, vírus e antigénios podem penetrar no linfonodo pelos vasos aferentes ou pelos vasos sanguíneos. Perante lesões, o órgão responde com alterações hiperplásicas, atróficas ou com inflamação (Fry and McGavin, 2007).

Os linfonodos alterados podem apresentar-se normodimensionados, ou com volume diminuído/ aumentado. Linfonodos pequenos normalmente estão associados a hipoplasia do órgão ou a condições em que há uma diminuição da quantidade de células dos tecidos linfáticos. Isto ocorre, por exemplo, na ausência de estimulação antigénica (geralmente em animais *pathogen-free* ou neonatos), no envelhecimento e aquando de caquexia e desnutrição (Fry & McGavin, 2007). Na presente dissertação estas alterações não serão aprofundadas, por não constituir um dos seus objetivos.

O aumento de volume do órgão, traduzido pelo termo "linfadenomegália" (Llabrés-Díaz, 2004; Couto, 2014a; Ishida, 2017; Fry & McGavin, 2007), pode ocorrer por proliferação de células que constituem o órgão ou por infiltração celular. É raro dever-se a alterações vasculares (como hiperémia, congestão, neovascularização e edema) (Couto, 2014a).

As linfadenopatias proliferativas podem ser:

- Hiperplasia reativa- quando células (normalmente linfócitos e plasmócitos) proliferam no interior do linfonodo em resposta a um estímulo antigénico (Couto, 2014a). Pode ser uma hiperplasia linfóide folicular (linfócitos B), linfóide difusa (linfócitos T), ou do sistema mononuclear fagocitário (Fry & McGavin, 2007);
- Linfadenite- quando predominam neutrófilos ou macrófagos. Resulta normalmente, mas nem sempre, de um processo infeccioso. Dependendo do tipo de célula predominante, a linfadenite poderá ser classificada em: supurativa (neutrófilos), granulomatosa (macrófagos), piogranulomatosa (macrófagos e neutrófilos) ou eosinofílica (eosinófilos). Os abscessos surgem como áreas focais com presença de inflamação supurativa e liquefação marcada (ou seja, pus) (Couto, 2014a; August, 2008). A linfadenite pode ser primária (normalmente devido a agentes patogénicos intracelulares, como *Leishmania* spp. e várias micoses sistémicas) ou secundária a processos na região tributária (August, 2008; Day, 2004). Pode ainda ser aguda (formação de microabscessos e abscessos) ou crônica (formação de abscessos e granulomas) (Fry & McGavin, 2007).

As linfadenopatias infiltrativas usualmente resultam de alteração na estrutura típica por invasão por células neoplásicas ou, mais raramente, por fenómenos de hematopoiese extramedular. Também podem resultar de outras doenças infiltrativas, tais como o complexo granulomatoso eosinofílico (Couto, 2014a).

A neoplasia pode ser primária- tumor hematopoiético (linfoma)- ou secundária-metastização do linfonodo por neoplasias com outras localizações (Couto, 2014a). Estas alcançam o parênquima do órgão através dos vasos linfáticos aferentes (caso da metastização de carcinomas) ou por via hematogénea (metastização de sarcomas mas também de carcinomas) (Fry & McGavin, 2007). As neoplasias que podem afetar o órgão podem ser adicionalmente subcategorizadas em: neoplasia de células redondas, carcinoma, mastocitoma, sarcoma e outros (melanoma, neoplasia neuroendócrina ou neoplasia pouco diferenciada). Nesta classificação, as neoplasias de células redondas incluem os linfomas, as suspeitas de linfoma, tumores histiocíticos e neoplasias de células redondas indiferenciadas, excluindo o mastocitoma (Davé et al., 2017).

Quanto às linfadenopatias com aumento da dimensão, estas podem ainda classificar-se quanto à distribuição em: “linfadenomegália solitária” quando apenas um linfonodo está aumentado; “linfadenomegália regional” quando um conjunto de linfonodos que drenam uma determinada região anatómica aumentam de volume; e “linfadenomegália generalizada” quando há um aumento de volume multicêntrico (que afeta mais do que uma região anatómica). Relativamente à localização anatómica, estas podem classificar-se em linfadenomegália superficial ou profunda (por exemplo, dos linfonodos abdominais viscerais) (Couto, 2014a; August, 2008).

## **2.2. Etiologia**

A linfadenopatia pode surgir devido a diversas etiologias. As alterações do órgão que geralmente conduzem a um aumento de volume, mas que também podem ocorrer em linfonodos normodimensionados, surgem devido a hiperplasia reativa ou inflamação dos tecidos linfóides devido a infeções, traumas ou doenças imunomediadas, ou em processos neoplásicos (linfoma ou metastização) (Nyman, Kristensen & McEvoy, 2004b; Nyman, Kristensen, Skovgaard & McEvoy, 2005; Ochoa et al., 2011; Llabrés-Díaz, 2004).

Assim, as linfadenopatias proliferativas podem ocorrer devido a causas infecciosas (bactérias, fungos, vírus, parasitas, algas) e não infecciosas. As infiltrativas podem surgir, como referido anteriormente, em quadros neoplásicos ou em outras doenças infiltrativas (Couto, 2014a).

Dada a grande variedade de etiologias, as Tabelas 3 e 4 descrevem os vários agentes ou doenças que, no geral, podem ser levar a linfadenopatia no cão e/ou no gato.

Tabela 3- Principais etiologias dos diferentes tipos de linfadenopatias proliferativas (infecciosas e não infecciosas) em cão e gato (adaptado de Couto, 2014a).

	Tipo	Espécie	Tipo	Espécie
<b>Infecciosas</b>	<b>Bacteriana</b>			
	<i>Actinomyces</i> spp.	C, G	<i>Yersinia pestis</i>	G
	<i>Borrelia burgdorferi</i>	C	<i>Bartonella</i> spp.	C, G
	<i>Brucella canis</i>	C	Infeção bacteriana localizada	C, G
	<i>Corynebacterium</i> spp.	G	Septicémia	C, G
	<i>Mycobacterium</i> spp.	C, G	<i>Nocardia</i> spp.	C, G
	<b>Fúngica</b>			
	<i>Aspergillus</i> sp.	C, G	<i>Sporothrix</i> sp.	C, G
	<i>Blastomyces</i> sp.	C, G	<i>Histoplasma</i> sp.	C, G
	<i>Coccidioides</i> spp.	C	<i>Pneumocystis</i> spp.	C
	<i>Criptococcus</i> sp.	C, G	Outras micoses	C, G
	<b>Rickétsias</b>			
	<i>Ehrlichia</i> spp.	C, G	<i>Anaplasma</i> spp.	C, G
	<b>Parasitárias</b>			
	<i>Babesia</i> spp.	C	<i>Leishmania</i> spp.	C
	<i>Cytauxzoon</i> spp.	G	<i>Neospora caninum</i>	C
	<i>Demodex</i> spp.	C, G	<i>Toxoplasma gondii</i>	C, G
	<i>Hepatozoon</i> sp.	C	<i>Trypanosoma</i> spp.	C
	<b>Virais</b>			
	Herpes vírus canino	C	Vírus da leucemia felina (FeLV)	G
	Vírus da imunodeficiência felina (FIV)	G	Vírus da hepatite infecciosa canina	C
	Vírus da peritonite infecciosa felina (PIF)	G		
<b>Algas</b>				
<i>Prototheca</i> spp.	C, G			
<b>Não Infecciosas</b>	<b>Doenças imunomediadas</b>			
	Lúpus eritematoso sistémico	C, G	Celulite juvenil	C
	Artrite reumatóide	C	Outras doenças imunomediadas	C, G
	Poliartrite imuno-mediada	C, G		
	<b>Outras</b>			
	Linfadenopatia dermatopática	C, G	Reação pós-vacinal	C, G
Reação a fármacos	C, G	Inflamação localizada	C, G	
Idiopática	C, G			

Legenda: C- cão; G-gato.

Tabela 4-Principais etiologias dos diferentes tipos de linfadenopatias infiltrativas em cão e gato (adaptado de Couto, 2014a).

	Tipo	Espécie	Tipo	Espécie
Neoplásica	<b>Neoplasias hemolinfáticas primárias</b>			
	Leucemia	C, G	Mieloma múltiplo	C, G
	Linfoma	C, G	Mastocitose sistêmica	C, G
	Histiocitose maligna	C, G		
	<b>Neoplasia metastática</b>			
	Carcinoma	C, G	Sarcoma	C, G
	Melanoma maligno	C	Adenocarcinoma	C, G
	Mastocitoma	C, G		
	<b>Não neoplásicas</b>			
Complexo granulomatoso eosinofílico	C, G	Infiltração de mastócitos (não neoplásica)	C, G	

Legenda: C- cão; G-gato.

### 2.3. Epidemiologia

Vários fatores podem influenciar a incidência de determinadas doenças que poderão afetar os linfonodos, desde a localização geográfica e sazonalidade (importantes em algumas doenças infecciosas como a leishmaniose e erliquiose, mas cada vez menos evidentes), até à própria casuística e tipo do centro veterinário (Gopegui et al., 2004).

A linfadenopatia pode ocorrer em qualquer idade, embora possam existir algumas mais predispostas, como os jovens (devido a doenças infecciosas) e idosos (devido a quadros oncológicos).

Em cães também está descrita a ocorrência de predisposição em certas raças, devido a causas específicas. Por exemplo, os cães Boxer parecem estar mais predispostos a linfadenopatia (normalmente com linfadenomegália) por linfoma que outras raças (Day, 2004). Em cães, de modo geral, o linfoma parece ser a causa mais comum de linfadenopatia (com linfadenomegália) podendo surgir na maioria das suas apresentações anatómicas (Day, 2004; August, 2008). A forma multicêntrica periférica e estadio III e IV da classificação da *World Health Organization* (WHO) é a mais comum (80 a 85% dos casos), seguida pela alimentar (7%), cutânea (cerca de 6%), mediastínica (cerca de 3%) e outras localizações extranodais (sistema nervoso central, osso, coração, cavidade nasal e olho) (Vail, 2017).

As restantes alterações mais comuns são as já referidas: hiperplasia reativa, linfadenite e metastização do órgão. No estudo de Day e Whitbread (1995) estas representaram cerca de um terço dos casos.

Em gatos jovens, a identificação de linfadenopatias abdominais (geralmente também com linfadenomegália) está mais frequentemente associada a doenças como a peritonite infecciosa felina (PIF) ou a toxoplasmose. Enquanto isso, em gatos adultos ou séniores, as doenças infiltrativas intestinais, sejam inflamatórias ou neoplásicas, são a causa mais comum de linfadenopatia abdominal, nomeadamente dos linfonodos viscerais (August, 2008).

Nesta espécie cerca de um terço das neoplasias correspondem a tumores intestinais, dos quais cerca de 75% são linfomas (August, 2008; Selting, 2013), sendo os adenocarcinomas a segunda neoplasia intestinal mais comum (Selting, 2013).

Assim, de modo geral o linfoma é também a causa mais comum de linfadenopatia em gatos (Gopegui et al., 2004), sendo ainda mais frequente do que em cães (*American Veterinary Medical Association*, 2018). As localizações anatómicas mais comuns em felídeos incluem o linfoma alimentar, mediastínico, nasal, renal, cutâneo e multicêntrico. Atualmente, a forma alimentar (de baixo grau) em gatos mais velhos, não infectados pelo vírus da Leucemia Felina (FeLV), é a mais comum (Thamm, 2017; Vail, 2017).

#### 2.4. Apresentação Clínica

Os sinais clínicos estão mais relacionados com a causa primária do que com a alteração do órgão, sendo mais comuns em quadros sistêmicos. Mesmo nestes podem estar ausentes, como ocorre na maioria dos cães e gatos com linfoma e reação pós-vacinal, e em gatos com linfadenopatia reativa (Couto, 2014a). Os sinais clínicos mais comuns são: anorexia, perda de peso, fraqueza, distensão abdominal, vômito, diarreia, poliúria e polidipsia, ou uma combinação destes (Couto, 2014a).

Em pacientes com linfadenomegália solitária ou regional, a região tributária deve ser examinada com especial atenção porque pode ser a sede da lesão primária. A alteração e consequente aumento de volume de linfonodos superficiais normalmente resulta de inflamação localizada, processos infecciosos ou metastização neoplásica (menos comum). Enquanto isso, a maioria dos casos de linfadenomegália intra-abdominal resultam de metastização ou doença infecciosa sistêmica (Tabela 5) (Couto, 2014a). Contudo também pode decorrer de resposta local a processos patológicos no interior da cavidade abdominal em gatos (August, 2008) e provavelmente em cães.

Tabela 5- Relação entre a distribuição de linfadenopatias com aumento de volume do órgão e a etiologia da mesma, em cães e gatos (adaptado de Couto, 2014a).

Linfadenomegália Generalizada	Linfadenomegália abdominal solitária ou regional
Linfoma	Adenocarcinoma das glândulas apócrinas
Reação pós-vacinal	Linfoma
Anaplasnose	Mastocitoma
Erliquiose	Adenocarcinoma prostático
Leucemia	Histiocitose maligna
Histiocitose maligna	Tuberculose
Lúpus eritematoso sistêmico	Doença inflamatória intestinal (IBD)*

Legenda: \*(August, 2008).

Em gatos com doença inflamatória intestinal (IBD) é usual ocorrer hiperplasia reativa dos linfonodos jejunais e é menos comum o intestino delgado apresentar espessamento da muscular do que no linfoma (August, 2008; Couto, 2014b). Apenas cerca de metade dos gatos com linfoma alimentar têm linfadenopatia abdominal, o que pode dificultar o diagnóstico

(August, 2008). Por outro lado, o aumento dos linfonodos jejunais e cólicos direitos é comum a IBD e linfoma alimentar (Nyman & O'Brien, 2007; August, 2008). Em cães jovens e adultos ocorrem frequentemente linfadenomegalias jejunais aquando de gastroenteropatias (Ganesan et al., 2016).

Quanto às linfadenomegalias generalizadas, normalmente devem-se a micoses sistémicas, infeções bacterianas sistémicas (cão), hiperplasia não específica (maioritariamente em gatos), ou linfoma (cães) (Tabela 5). Em gatos com linfoma, a linfadenomegália generalizada é uma apresentação incomum. Nestes os sinais clínicos dependem do órgão que estiver afetado e do seu estatuto FeLV (Thamm, 2017; Vail, 2017).

## **2.5. Abordagem diagnóstica de linfadenopatias**

A linfadenopatia pode ser um sinal clínico identificável no exame físico de estado geral (no caso dos linfonodos palpáveis) ou uma alteração identificada em exames de imagem (Day, 2004; Couto, 2014a).

Dada a variedade de etiologias possíveis, a linfadenopatia é uma alteração relativamente comum em pequenos animais (Ochoa, Rodríguez & Pérez, 2009). Para que seja possível identificá-la é necessário o conhecimento das características normais dos linfonodos estudados (Mayer, Lawson & Silver, 2010).

Normalmente a investigação de linfadenopatias está integrada num exame clínico completo e a sua interpretação deve sempre ser realizada com o conhecimento da doença local ou sistémica subjacente (Day, 2004).

O diagnóstico definitivo consiste na análise conjunta da informação colhida através da anamnese, exame físico de estado geral, exames laboratoriais, meios de diagnóstico imagiológicos, e da avaliação citológica e/ou histopatológica de amostras de um ou vários dos linfonodos afetados (Nyman et al., 2006).

### **2.5.1. Anamnese e exame físico de estado geral**

A anamnese deve incluir a duração do processo, vacinações recentes, história de trauma, infeções ou exposição do paciente a áreas em que certas doenças infecciosas são endémicas (Day, 2004).

Os linfonodos periféricos devem ser avaliados quanto à dimensão, mobilidade, temperatura e sensibilidade, pelo que é importante o clínico conhecer a sua localização e palpação normal (Couto, 2014a).

Os linfonodos palpáveis em cães e gatos saudáveis são: os mandibulares, os pré-escapulares, os axilares (em cerca de metade dos animais), os inguinais superficiais e os poplíteos. Os linfonodos que só são palpáveis quando estão marcadamente aumentados são: os faciais, os retrofaríngeos, os jejunais e os ílicos mediais (Couto, 2014a). Os restantes linfonodos internos são examinados por meios imagiológicos ou laparotomia (Day, 2004).

A extensão da linfadenopatia e a presença de lesões e/ou alterações adicionais, em especial na região tributária, também devem ser avaliadas (Gopegui et al., 2004).

A identificação de alguns sinais clínicos, como pirexia, sugere a presença de um processo infeccioso ou inflamatório, mas também pode ocorrer em neoplasias (Day, 2004). Em gatos (e provavelmente em cães) a demonstração de dor à palpação de linfadenomegalias abdominais é mais sugestiva de linfadenite (August, 2008); o aumento de volume (com ou sem outras alterações identificáveis) de linfonodos periféricos em associação com abdominais sugere processos sistêmicos (Day, 2004).

Assim, o exame de estado geral fornece informações fundamentais, mas é altamente subjetivo e inespecífico na avaliação de linfadenopatias (Ochoa et al., 2011). Ainda que a palpação dos linfonodos acessíveis deva ser mantida, esta é insensível na detecção de infiltração neoplásica (Nyman et al., 2006).

### **2.5.2. Análises laboratoriais**

Devem ser realizados hemograma, painel de bioquímicas e urianálise (Couto, 2014a). Em felídeos devem ser incluídos testes de diagnóstico de FeLV e vírus da imunodeficiência felina (FIV), se o estatuto for desconhecido (August, 2008). Certas alterações no hemograma podem indicar um processo inflamatório sistêmico (leucocitose com neutrofilia) ou uma neoplasia hematopoiética (linfoblastos em circulação) (Couto, 2014a).

Pode considerar-se também o exame de fezes para pesquisa de parasitas.

A avaliação de esfregaços de sangue e a pesquisa/confirmação de agentes infecciosos por serologia e PCR, bem como a cultura de amostras do linfonodo podem ser indicadas.

A avaliação das globulinas no soro pode ser útil. Geralmente observa-se uma hiperglobulinemia monoclocal em mieloma múltiplo (em cães e gatos) e, ocasionalmente, em linfoma, erliquiose ou leishmaniose em cão. A presença de hiperglobulinemia policlonal é comum em cães e gatos com micoses sistêmicas, em gatos com PIF e em cães com erliquiose, anaplasiose ou leishmaniose (Couto, 2014a).

Em cão, aquando da suspeita de linfoma, pode ser relevante avaliar a concentração de cálcio no soro sanguíneo (Couto, 2014a; Day, 2004).

Em linfadenomegalias generalizadas, com forte suspeita de neoplasia hematopoiética ou doenças infecciosas sistêmicas, pode ser realizada a análise de aspirados ou amostras obtidas por biópsia da medula óssea (Couto, 2014a).

### **2.5.3. Imagiologia**

Os meios complementares de diagnóstico de imagem que podem ser utilizados incluem a radiografia, a ecografia, a tomografia axial computadorizada (TAC), a ressonância magnética e a tomografia de emissão de positrões (Ochoa et al., 2009; Swarte et al., 2011).

Quando se procura averiguar a presença de metastização é fundamental considerar que as células neoplásicas podem passar pelos primeiros linfonodos que drenam a região afetada e infiltrar outros mais distantes (Llabrés-Díaz, 2004).



#### ✓ Radiografia

A radiografia permite identificar aumentos de linfocentros, mas não é indicada para avaliar linfonodos individuais (Ochoa et al., 2009), nem a maioria das alterações do parênquima do órgão. Ainda assim, em cães pode permitir identificar a causa primária e avaliar a localização e grau de linfadenomegalias (Couto, 2014a). É útil, por exemplo, na detecção de calcificações no parênquima do órgão que podem surgir no linfonodo ilíaco medial, aquando da sua infiltração por neoplasias com sede na bexiga, próstata ou nas glândulas anais (Forrest & Kraft, 2013).

#### ✓ Ecografia

Os linfonodos podem ser avaliados por ecografia no modo B, Doppler e por ecografia com meios de contraste (Nyman & O'Brien, 2007).

É o exame não invasivo de escolha para avaliar linfadenopatias intra-abdominais. Permite distinguir com exatidão a dimensão dos linfonodos, além de possibilitar a caracterização do seu parênquima (Forrest & Kraft, 2013; Couto, 2014a). Também permite avaliar o grau de compressão ou invasão de estruturas adjacentes, caso ocorram (Nyman et al., 2005; Llabrés-Díaz, 2004). É uma técnica com uma sensibilidade mais alta que especificidade, pelo que identifica as lesões, mas nem sempre permite distinguir a sua etiologia (Nyman & O'Brien, 2007; Ochoa et al., 2011; Forrest & Kraft, 2013; August, 2008).

Adicionalmente, é útil na realização de procedimentos invasivos ecoguiados [punção aspirativa de agulha fina (PAAF), punção não aspirativa de agulha fina e biópsia *core*] e pode identificar alterações noutros órgãos abdominais (Forrest & Kraft, 2013; Couto, 2014a). Por exemplo, em pacientes com linfoma intra-abdominal é comum detetar-se à ecografia hepatomegália, esplenomegália e alterações na sua ecogenicidade; espessamento intestinal difuso, focal ou multifocal; linfadenopatia; massas esplénicas e efusão abdominal (Couto, 2014b). Por outro lado, a presença de linfadenomegália abdominal e o espessamento concomitante das ansas intestinais parece estar associado a doenças inflamatórias, infecciosas ou neoplásicas (cerca de 86% dos gatos com linfoma intestinal têm massas abdominais palpáveis) (Day, 2004; August, 2008).

#### ✓ Tomografia axial computadorizada

A TAC pode ser útil em cães e gatos com linfadenomegália solitária para pesquisar osteopatias primárias ou neoplasias e, naqueles com linfadenomegália periférica (superficial) para detetar linfadenomegalias intratorácicas ou intra-abdominais (Couto, 2014a).

#### **2.5.4. Punção de agulha fina e Biópsia**

Na avaliação de linfadenopatias, quando se pretende obter o diagnóstico definitivo é necessário recorrer à avaliação citológica e/ou histopatológica de amostras (Gupta, Chandra, Venkatesan & Tripathi, 2016; Prieto et al., 2009).

Estas são obtidas através de PAAF/ punção de agulha fina não aspirativa (citologia) ou biópsia *core* (histopatologia) ecoguiadas (Prieto et al., 2009; Ochoa et al., 2011; Nyman & O'Brien,

2007; Nyman et al., 2004b). A maioria dos linfonodos abdominais são acessíveis à realização da punção (Pugh, 1994).

Também podem ser recolhidas amostras por biópsia incisional e excisional para histopatologia (por laparotomia, no caso dos abdominais) (Day, 2004).

Considerando vários exames complementares de diagnóstico, a citologia de amostras recolhidas por PAAF é considerada um procedimento adequado dada a sua simplicidade, as potenciais complicações, dispêndio de tempo, custos, sensibilidade e especificidade (Gopegui et al., 2004). É considerada o *gold standard* clínico, tendo vindo a ser referida como a técnica mais sensível e específica para o diagnóstico de linfadenopatias (Prieto et al., 2009; Couto, 2014a).

Esta permite distinguir neoplasias de origem primária ou secundária e, em combinação com técnicas microbiológicas, identificar agentes infecciosos (Ishida, 2017). Mesmo em gatos e cães com linfoma multicêntrico, extranodal superficial, mediastínico ou alimentar parece ser, na maioria dos casos, o suficiente para o diagnóstico (Couto, 2014b).

De facto, segundo Couto (2014a) a análise citológica de amostras recolhidas por PAAF permite o diagnóstico etiológico da linfadenopatia em 80 a 90% dos cães e em 70 a 75% dos gatos, sendo as percentagens semelhantes aquando de um quadro de linfoma (90% em cães e 70% em gatos). No caso dos linfomas, para a sua classificação, devem ser realizados outros exames complementares (Couto, 2014b). Relativamente a linfonodos metastizados, foram relatados por Langenbach, McManus, Hendrick, Shofer & Sorenmo (2001) em cães e gatos com tumores sólidos, valores de sensibilidade e especificidade de diagnóstico com amostras de PAAF de 100% e de 96%, respetivamente.

No entanto, há que ter em conta que a natureza da lesão é um fator limitante do valor da amostra conseguida: se for uma estrutura esfoliativa, como acontece nos linfomas, é mais fácil, ao contrário dos sarcomas, que são pouco esfoliativos (Cassel, 2014).

Quanto à histopatologia de biópsias *core* estão descritos valores de sensibilidade de 64% e especificidade entre 94% (Beer et al., 2017) e 96% (em metástases de tumores sólidos) (Langenbach et al., 2001). As amostras recolhidas podem ser utilizadas para identificar áreas de necrose, inflamação, infiltração por gordura, fibrose e metástases (Nyman et al., 2006). Ainda assim, Couto (2014) e Ishida (2017) consideram que quando a citologia não fornece um diagnóstico, deve realizar-se a excisão do linfonodo afetado para análise histopatológica, pois a biópsia *core* é frequentemente inconclusiva.

### **3. Contributo da ecografia para a distinção da etiologia de linfadenopatias**

Perante a variedade de etiologias possíveis, aquando da identificação de alterações nos linfonodos abdominais (e noutras localizações também), é de extrema importância a diferenciação entre linfadenopatias de origem neoplásica (linfoma ou metastização) daquelas que ocorrem devido a hiperplasia reativa ou linfadenite (Gopegui et al., 2004; Ochoa et al.,

2011). As primeiras serão denominadas de “linfadenopatias malignas” e as segundas de “linfadenopatias benignas”, com o objetivo de simplificar a leitura.

Ademais, é importante o clínico ter presente que o paciente pode apresentar, em simultâneo, linfadenopatias dos dois grupos (ou seja, benignas e malignas) (Ochoa et al., 2009).

Com vista a definir a terapêutica mais adequada (quando necessário) e determinar o prognóstico do paciente, é importante que a causa de alteração do órgão seja conhecida (Ochoa et al., 2009).

Apesar de ser considerado o *gold standard* clínico, na prática a realização de PAAF (e de biópsias) tem várias limitações. Nem sempre é possível obter amostras de todos os linfonodos abdominais que surgem com volume aumentado ou em que se verificou alterações à ecografia. Isto porque, além de ser um procedimento invasivo, nem todos os linfonodos são acessíveis devido à sua localização mais profunda (Prieto et al., 2009; Ochoa et al., 2011; Swarte et al., 2011; Nyman & O'Brien, 2007).

Além disso, a recolha de amostras de linfonodos abdominais parece estar associada a uma maior proporção de amostras não diagnósticas em comparação com outras estruturas nas cavidades abdominal e pélvica (Davé et al., 2017).

Deste modo, métodos não invasivos tais como a ecografia, têm sido estudados na tentativa de poderem ser aplicados ao diagnóstico diferencial de linfadenopatias (Ochoa et al., 2011; Gupta et al., 2016).

### **3.1. Avaliação ecográfica de linfonodos abdominais em modo B**

#### ✓ Preparação do paciente

Em Medicina Veterinária (MV), o paciente representa um fator limitante na realização do exame ecográfico. O temperamento, a rigidez abdominal, o aumento da sensibilidade à dor, a frequência respiratória (taquipneia) e o modo (dispneia), e ainda outros fatores como a presença de gás ou conteúdo no trato gastrointestinal, prejudicam o exame ecográfico (Carvalho, 2009 citado por Bragato, 2013).

Como em qualquer ecografia abdominal, é aconselhado que o pelo esteja limpo, seja feito um jejum de sólidos de 8 a 12 horas e haja ingestão de líquidos. Idealmente a bexiga deve estar cheia aquando do exame e pode ser considerada a administração de fármacos que diminuam a presença de gás gastrointestinal. Deve ser realizada a tricotomia da área necessária e aplicado gel (Bragato, 2013).

#### ✓ Exame ecográfico de linfonodos abdominais

É recomendável utilizar uma sonda de alta frequência (7,5 MHz ou mais) para linfonodos superficiais ou em gatos e cães pequenos, mas para os linfonodos abdominais mais profundos ou em cães maiores, devem ser escolhidas sondas de menores frequências (5,0 MHz-7,5 MHz) (Nyman & O'Brien, 2007; D'Anjou & Carmel, 2015).

O paciente pode ser colocado em decúbito lateral ou dorsal. Em cão o lateral é preferível (D'Anjou & Carmel, 2015; Llabrés-Díaz, 2004). Em gatos pode ser escolhido qualquer um,

pois as ansas intestinais não prejudicam a identificação de linfonodos e podem ser desviadas durante o exame ecográfico (Schreurs et al., 2008). O exame é mais simples em animais mais jovens e magros (Ochoa et al., 2009; Llabrés-Díaz, 2004; D'Anjou & Carmel, 2015).

No cão a distribuição dos linfonodos está bem descrita, mas o mesmo não acontece no gato (Schreurs et al., 2008). Por norma a localização dos linfonodos (Tabela 6) em ambas as espécies é determinada por marcos anatômicos e vasculares, o que permite ao operador examinar as várias regiões onde os linfonodos de maior dimensão normalmente se localizam e identificar estruturas com as típicas características ecográficas de linfonodo (Pugh, 1994).

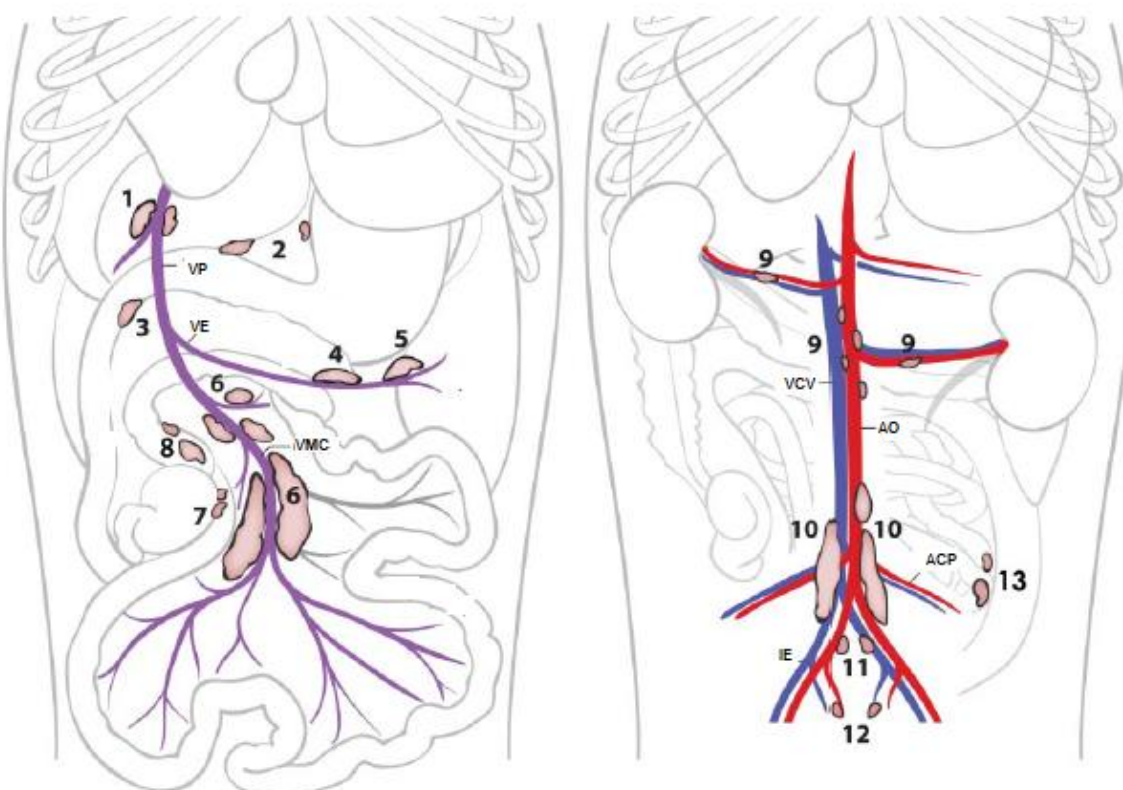
Tabela 6- Localização anatômica dos principais linfonodos abdominais.

Linfonodos	Localização
Hepáticos	Ao longo da veia porta, caudalmente à <i>porta hepatis</i> (D'Anjou & Carmel, 2015).
Esplênicos	Ao longo das veias esplênicas e lobo pancreático esquerdo (D'Anjou & Carmel, 2015).
Gástrico	Próximo do piloro, junto à pequena curvatura do estômago (D'Anjou & Carmel, 2015).
Pancreaticoduodenais	Junto à flexura duodenal, entre o piloro e o lobo pancreático direito (D'Anjou & Carmel, 2015).
Jejunais <sup>a</sup>	No mesentério jejunal (Mattoon et al., 2015), ao longo da artéria e veia mesentéricas craniais (D'Anjou & Carmel, 2015). Em 50% dos gatos, foram encontrados alguns linfonodos ao longo dos vasos jejunais, junto do jejuno e íleo (Schreurs et al., 2008).
Cólicos	Junto à válvula ileocecólica (linfonodo cólico direito), mesocólon (linfonodo cólico médio) e cólon descendente (linfonodo cólico esquerdo) (D'Anjou & Carmel, 2015).
Aórticos lombares e renais	Os primeiros no trajeto da aorta, cranialmente aos ilíacos mediais e os segundos junto aos rins (Nyman & O'Brien, 2007; D'Anjou & Carmel, 2015).
Ilíacos mediais <sup>a</sup>	Na bifurcação caudal da aorta, entre as artérias circunflexas profundas e as ilíacas externas. Normalmente pelo menos um é identificado à esquerda da aorta e outro à direita da veia cava caudal, cranialmente às artérias e veias ilíacas externas (D'Anjou & Carmel, 2015; Pugh, 1994; Ganesan et al., 2016; Spaulding, 1997) ventralmente a L5 e L6 (Pugh, 1994), dorsalmente à parede da bexiga (Mattoon et al., 2015).
Hipogástricos <sup>b</sup>	Medialmente às artérias e veias ilíacas internas (D'Anjou & Carmel, 2015), ventralmente a L6- L7 (Llabrés-Díaz, 2004).
Sacrais	Ao longo da artéria sacral média (D'Anjou & Carmel, 2015), entre L7 e o sacro (ventralmente) (Llabrés-Díaz, 2004).

Legenda: <sup>a</sup>consistentemente identificados em cão e gato; <sup>b</sup>nem sempre são observados (D'Anjou & Carmel, 2015).

Os vasos resultantes das ramificações da aorta abdominal que são úteis na identificação de linfonodos são, no sentido cranial para caudal: a artéria celíaca (com as suas ramificações para as artérias gástrica esquerda, hepática e esplénicas), a artéria mesentérica cranial, as artérias renais e a bifurcação da aorta abdominal a nível das ilíacas externas (D'Anjou & Carmel, 2015) (Figura 3). A utilização destes marcos aumenta a especificidade da deteção de alterações abdominais à ecografia (Pugh, 1994).

Figura 3- Linfonodos abdominais: localização anatômica e marcos vasculares (adaptado de D'Anjou & Carmel, 2015).



Legenda: Linfonodos : 1) hepáticos; 2) gástricos; 3) pancreaticoduodenal; 4 e 5) esplénicos; 6) jejunal, 7) ileocecal; 8) cólicos; 9) renais e aórticos lombares; 10) ilíacos mediais; 11) hipogástricos; 12) sacrais; 13) cólicos. Vasos: AO- aorta; VMC- veia mesentérica cranial, VP- veia porta, VE- veia esplênica, VCV- veia cava caudal, IE- artéria ilíaca externa, ACP- artéria circunflexa profunda.

Em canídeos, os linfonodos gástricos e pancreaticoduodenais normodimensionados nem sempre são identificados (Pugh, 1994). Os felídeos ocasionalmente não apresentam os linfonodos: aórticos lombares, renais, esplénicos, gástrico, cólicos e sacrais (Schreurs et al., 2008). Estes podem estar realmente ausentes ou não serem detetados no exame ecográfico (Schreurs et al., 2008).

Tipicamente os linfonodos são órgãos isoecóicos (Pugh, 1994) a ligeiramente hipocogénicos aos tecidos adjacentes, com textura fina, contornos suaves e regulares, e fusiformes a ovais (Llabrés-Díaz, 2004; Nyman et al., 2004b; Nyman & O'Brien, 2007; Schreurs et al., 2008;

Spaulding, 1997). Uma fina cápsula hiperecogénica é identificada se o ângulo entre a interface linfonodo-tecidos e o feixe de ultrassons for de 90 graus. Ocasionalmente na zona do hilo é possível identificar linhas centrais hiperecogénicas correspondentes aos vasos sanguíneos, vasos linfáticos, fáscia e gordura (D'Anjou & Carmel, 2015; Llabrés-Díaz, 2004; Spaulding, 1997).

Os jejunais são os maiores linfonodos abdominais e têm algumas características particulares, como a sua forma fusiforme (alongada). Em cachorros saudáveis tendem a ser maiores, irregulares (podendo até apresentar-se lobulados) e hipoecogénicos ou com uma cápsula hipoecogénica (D'Anjou & Carmel, 2015; Mattoon et al., 2015). Outros autores referem que a idade não afeta a sua dimensão. Em cães saudáveis podem apresentar uma ecotextura variável (de hipoecogénica homogénea a heterogénea com ecogenicidade mista) (Ganesan et al., 2016).

Os ilíacos mediais são os linfonodos mais frequentemente identificados no exame ecográfico de rotina (Mattoon et al., 2015). São os maiores linfonodos parietais, podendo ser mais facilmente identificados por uma abordagem pelo flanco lateral do que ventralmente, porque a primeira permite uma maior proximidade da sonda, ao evitar o cólon descendente (Nyman & O'Brien, 2007; D'Anjou & Carmel, 2015; Ganesan et al., 2016). São descritos como isoecóicos ao músculo psoas, ao qual estão adjacentes, mas também podem ser homoganeamente hipoecogénicos à gordura circundante (Llabrés-Díaz, 2004). Na maioria dos cães têm uma cápsula hiperecogénica identificável (Ganesan et al., 2016).

### **3.2. Caracterização ecográfica de linfadenopatias com recurso ao modo B**

Vários parâmetros ecográficos que permitem caracterizar as linfadenopatias e cuja alteração pode ser sugestiva de infiltração neoplásica têm vindo a ser estudados e descritos para linfonodos superficiais e profundos em cães e gatos (Davé et al., 2017; Nyman & O'Brien, 2007), e em Medicina Humana (MH). Estes são: dimensão, rácio eixo curto-eixo longo (rácio S/L), forma, características dos bordos, ecogenicidade, ecotextura interna, presença de um hilo identificável e presença/ausência de reforço acústico posterior (Nyman et al., 2006; Nyman & O'Brien, 2007; Llabrés-Díaz, 2004; Ochoa et al., 2011; August, 2008).

#### **3.2.1. Dimensão**

Estão descritos intervalos de valores de referência (Tabela 7), mas não para todos os linfonodos abdominais. Parece ser mais fidedigno realizar medições do eixo curto (menor) e/ou do eixo longo (maior), para avaliar a dimensão (D'Anjou & Carmel, 2015). Contudo, o valor obtido em ecografia pode ser menor que o real pela dificuldade de medir o diâmetro total do órgão (Mayer et al., 2010) como acontece, por exemplo, nos jejunais (Ganesan et al., 2016).

Tabela 7- Dimensão normal de alguns linfonodos abdominais em cão e gato (adaptado de D'Anjou & Carmel, 2015).

		Eixo curto (mm)	Eixo longo (mm)
Cão adulto	Jejunal	3,9 (1,6-8,2) <sup>a</sup>	7,5 (2,6-14,7) <sup>a</sup>
		5-8 <sup>f*</sup>	
	Íliaco medial	4,6- 4,8 ± 0,18-0,20 <sup>b</sup>	5,9- 6,1 ± 0,19-0,25 <sup>b</sup>
	Íliaco superficial	3,1(±0,12) <sup>b</sup>	6,1- 6,8 ± 0,34-0,36 <sup>b</sup>
Cachorro	Jejunal	7,1 ± 2,2 (1,5-12,5) <sup>c</sup>	4,4 (1,9-8,2) <sup>d</sup>
	Íliaco medial	10 <sup>f</sup>	
Gato	Pancreaticoduodenal	4,6 (3,6-6,2) <sup>e</sup>	
		4-5 <sup>f</sup>	
	Hepático	2,9 (2,5-3,6) <sup>e</sup>	
		4 <sup>f</sup>	
	Jejunal	5 (2,8-7,2) <sup>e</sup>	
		4-6 <sup>f</sup>	
	Íleocecal	4,1 (2,7-4,8) <sup>e</sup>	
		5 <sup>f</sup>	
Íliaco medial	4,5 (1,3-14) <sup>e</sup>		
	5-6 <sup>f</sup>		

Legenda: Valores apresentados como mediana ou média com desvio padrão.

<sup>a</sup> Em cães sem sinais clínicos de doença gastrointestinal (Agthe, Caine, Posch & Herrtage, 2009);

<sup>b</sup> Em cães clinicamente saudáveis (Mayer et al., 2010);

<sup>c</sup> Em cachorros saudáveis da raça Beagle de 7-12 semanas (Stander, 2010, citado por D'Anjou & Carmel, 2015);

<sup>d</sup> Em 53 cachorros clinicamente normais entre as 4-6 semanas de idade (Krol & O'Brien, 2012, citado por D'Anjou & Carmel, 2015);

<sup>e</sup> Em 10 gatos adultos sem evidência clínica de doença abdominal (Schreurs et al., 2008);

<sup>f</sup> Valores de referência sugeridos por D'Anjou e Carmel (2015);

\*Dependendo do tamanho do cão.

Linfonodos com alterações inflamatórias ou neoplásicas, normalmente aumentam de volume (Llabrés-Díaz, 2004; Pugh, 1994). Vários estudos em linfonodos superficiais de humanos (Chang et al., 1994; Chammas et al., 2004; Tschammler et al., 1998; Choi, Lee & Jang, 1995), em linfonodos superficiais em cão (Nyman et al., 2005), em linfonodos abdominais em cão (Swarte et al., 2011) e em abdominais de cão e gato (Davé et al., 2017), descrevem dimensões superiores dos linfonodos neoplásicos, comparativamente aos normais.

Aumentos exuberantes (5 a 10 vezes a dimensão normal) são mais comuns em cães com linfoma, histiocitose maligna e linfadenite infecciosa (com formação de abscessos). É raro os linfonodos metastáticos sofrerem aumentos desta ordem, com exceção da metastização por adenocarcinoma das glândulas apócrinas nos íliacos mediais (Couto, 2014a).

Swarte et al. (2011) encontraram diferença estatisticamente significativa nas dimensões dos eixos curto e longo entre linfadenopatias benignas e malignas. Para linfadenopatias benignas os resultados foram de  $12 \pm 4$  mm para o eixo curto e de  $38 \pm 10$  mm para o eixo longo. Em linfadenopatias malignas, obtiveram valores de  $28 \pm 17$  mm para o eixo curto, e de  $55 \pm 24$  mm para o longo, em 31 linfonodos profundos de cão (2 dos quais não eram abdominais).

Recentemente o estudo de Davé et al. (2017) também relatou evidência significativa de diferenças na dimensão do eixo longo em linfadenopatias abdominais. Em cão os valores

obtidos foram de  $37,5 \pm 2,1$  mm e de  $50,2 \pm 20,8$  mm para linfadenopatias benignas e malignas, respetivamente. Em gato os resultados foram de  $17,9 \pm 9,75$  mm e de  $29 \pm 16,5$  mm para linfadenopatias benignas e malignas, respetivamente.

Ainda assim o aumento exuberante de dimensão nem sempre indica malignidade (Llabrés-Díaz, 2004), existindo uma elevada sobreposição nos valores encontrados entre linfadenopatias benignas e malignas (Llabrés-Díaz, 2004; Nyman et al., 2005; Swarte et al., 2011; Davé et al., 2017). Ainda que este parâmetro possa direcionar a suspeita clínica, não é por si só fidedigno na distinção de causas de linfadenopatias (Chang et al., 1994; Prieto et al., 2009; Gupta et al., 2016; Davé et al., 2017). Pode, no entanto, ser útil na monitorização da resposta à terapêutica e da progressão clínica (Llabrés-Díaz, 2004).

### **3.2.2. Forma e Rácio eixo curto-eixo longo**

Quanto à forma esta pode classificar-se em oval, fusiforme, arredondada ou irregular (Nyman & O'Brien, 2007; Nyman et al., 2005).

Dada a grande variabilidade de dimensões entre os vários linfonodos de cão e gato, a sua forma pode ser mais útil na interpretação das alterações ecográficas. Deste modo, foi definido o rácio S/L (razão dos valores obtidos para o eixo curto e longo) que permite comparar quantitativamente as medições dos eixos (D'Anjou & Carmel, 2015; Nyman & O'Brien, 2007). Comparando entre linfonodos saudáveis, reativos ou neoplásicos, a forma oval parece ser a mais comum em linfonodos normais de cão e gato (Nyman & O'Brien, 2007; Nyman et al., 2005). Normalmente, tanto em MH como em MV, os malignos tendem a ser mais arredondados (Nyman & O'Brien, 2007; Tschammler et al., 1998; Llabrés-Díaz, 2004; Gupta et al., 2016; Davé et al., 2017), mas também irregulares (Swarte et al., 2011; Chang et al., 1994; Chammas et al., 2004; Nyman et al., 2005), principalmente em estadios avançados (Schreurs et al., 2008). Não obstante, é mais comum os metastáticos variarem tanto na dimensão, como na forma (Nyman et al., 2005).

Estas variações parecem dever-se a diferenças na fisiopatologia. Em processos inflamatórios o agente patogénico penetra no córtex e difunde-se por todo o órgão, tendendo a provocar um aumento difuso, o que permite que a sua forma típica se mantenha (Nyman et al., 2004b; Nyman et al., 2005; Chammas et al., 2004). Por outro lado, a invasão neoplásica é mais suscetível de provocar distorção precoce do parênquima. Pode atingi-lo num todo, ou apenas uma parte deste, o que leva a um aumento focal da cortical (Nyman et al., 2004b; Nyman et al., 2005; Chammas et al., 2004).

Relativamente ao rácio S/L valores superiores a 0,5 estão associados a uma forma mais redonda e, desta forma, parecem ser mais comuns aquando de infiltração neoplásica primária ou secundária em linfonodos superficiais. Valores de rácio S/L < 0,5 são típicos de linfonodos saudáveis ou reativos (Nyman et al., 2004b; Llabrés-Díaz, 2004). Um rácio S/L > 0,5 foi validado para os ilíacos mediais e inguinais superficiais em cães, no estudo de Mayer et al.



(2010), e para linfonodos abdominais no estudo de Swarte et al. (2011), como sugestivo de infiltração neoplásica do órgão.

Nyman e O'Brien (2007) propõem um valor ligeiramente superior de rácio S/L ( $> 0,7$ ) como preditivo de invasão neoplásica em linfonodos superficiais.

De facto, parece existir diferença significativa entre o rácio S/L de linfadenopatias benignas e malignas, tal como está descrito em MH (Nyman et al., 2005; Swarte et al., 2011).

Contudo, este rácio é de utilidade limitada para outros linfonodos, como os jejunais, pela grande dimensão do seu eixo longo ou forma alongada curvilínea (Agthe et al., 2009).

### **3.2.3. Bordos e gordura perinodal**

Teoricamente, a alteração da definição dos bordos ocorre pela proliferação de células inflamatórias ou infiltração de células neoplásicas, o que aumenta a diferença entre as impedâncias acústicas do linfonodo e dos tecidos adjacentes (Nyman et al., 2004b; Nyman et al., 2005; Nyman & O'Brien, 2007). Por outro lado, pode indicar uma redução da quantidade de tecido adiposo do órgão (Nyman et al., 2004b).

Quanto ao aspeto da gordura perinodal, quando alterada esta pode apresentar-se como um halo hiperecogénico ou de forma difusa sem qualquer estrutura (Davé et al., 2017).

Os linfonodos normais parecem estar associados a bordos suaves e regulares em cães (Nyman et al., 2005); e gatos (Davé et al., 2017); os linfonodos reativos têm tendência a ter margens mal definidas (Nyman et al., 2005); e as linfadenopatias malignas parecem resultar em bordos mais afilados e irregulares (Swarte et al., 2011; Nyman et al., 2004a; Nyman et al., 2005).

Relativamente à gordura perinodal, está descrita igual proporção de aspeto normal (isoecogénica ou ligeiramente mais hiperecogénica que o parênquima do linfonodo) e hiperecogénico em linfadenopatias abdominais benignas e malignas, em cães e gatos. A única associação encontrada para este parâmetro foi entre linfonodos afetados por neoplasia de células redondas e gordura perinodal hiperecogénica. Esta tendência também foi observada em gatos, apesar de não ter sido encontrada associação estatística (Davé et al., 2017).

Desta forma, este parâmetro também não parece ser, por si só, fidedigno na distinção da etiologia de linfadenopatias (Gupta et al., 2016).

### **3.2.4. Hilo detetável**

O hilo contém vários seios preenchidos de líquido, que funcionam como uma interface acústica na parte interna da medula, surgindo normalmente como uma linha hiperecogénica. A presença de gordura torna a linha central mais evidente, mas não é essencial para a sua deteção. O hilo pode estar ausente por infiltração tumoral dos seios, o que provoca distorção do parênquima (Nyman et al., 2004b; Nyman et al., 2006; Salwei et al., 2005), ou aquando de hiperplasia linfóide que pode levar ao desenvolvimento de novos centros germinativos no seu interior (Salwei et al., 2005).

Em MH a presença de um hilo detetável é considerada um sinal de benignidade (Vassalo, Werneck, Roos & Peters, 1992), estando normalmente ausente em quadros neoplásicos (Chammas et al., 2004; Nyman et al., 2004b).

Em linfonodos abdominais de cão, Swarte et al. (2011) descrevem que 60% das linfadenopatias (benignas e malignas) demonstraram ecogenicidade diminuída dos tecidos hilares, enquanto que em linfonodos superficiais afetados por linfoma esta percentagem chegou aos 80% (Salwei et al., 2005).

Parece que o hilo pode ser afetado em diversas doenças benignas e malignas, e que nem sempre é identificado, independentemente da alteração patológica (Swarte et al., 2011; Nyman et al., 2005; Nyman et al., 2006).

### **3.2.5. Ecogenicidade e Ecotextura**

Tanto linfonodos inflamatórios como neoplásicos podem apresentar áreas hipo ou hiperecogénicas (Nyman et al., 2004b; Nyman et al., 2005; Rubaltelli et al., 1990).

A alteração da ecogenicidade em linfadenopatias malignas pode ser devido a necrose (um forte indicador de malignidade) (Chammas et al., 2004), lesões metastáticas, edema e/ou hemorragias intranodais (Nyman et al., 2006). Mas também pode decorrer da infiltração celular, que aumenta a diferença de impedâncias acústicas entre o linfonodo e os tecidos adjacentes, e que tem tendência a distorcer precocemente a arquitetura interna (Nyman et al., 2004b).

A ecotextura pode ser homogénea ou heterogénea. Esta última surge pela presença de áreas de tecido normal e outras de tecido neoplásico (Chammas et al., 2004), ou ainda devido à presença de abscessos (Kinns & Mai, 2007). A heterogeneidade histológica dos tecidos parece estar associada à ecogenicidade observada à ecografia (Nyman et al., 2006).

Os linfonodos malignos tendem a ser predominantemente hipoecogénicos (Nyman et al., 2004b; Nyman et al., 2005; Nyman et al., 2006; Cassel, 2014; Pugh, 1994; Widmer et al., 2015; Spaulding, 1997; Swarte et al., 2011; Kinns & Mai, 2007). Ainda assim, apesar dos linfonodos afetados por linfoma serem usualmente hipoecogénicos, também podem surgir com ecogenicidade mista (Nyman et al., 2006). Os metastáticos podem surgir hipoecogénicos, isoecogénicos ou com ecogenicidade mista (Nyman et al., 2004a; Nyman et al., 2005; Nyman et al., 2006), pois a necrose de liquefação e necrose de coagulação podem originar áreas hipo e hiperecogénicas, respetivamente (Nyman et al., 2004b; Rubaltelli et al., 1990).

Contudo, um estudo mais recente em linfonodos abdominais de cão e gato (Davé et al., 2017) relatou que a maioria das linfadenopatias benignas e malignas se apresentaram hipoecogénicas, não havendo diferenças na ecogenicidade dos diferentes grupos.

Deste modo, a ecogenicidade não parece ser um indicador útil de invasão neoplásica, pois depende de vários fatores tais como o operador, paciente e variáveis do aparelho (Swarte et al., 2011; Llabrés-Díaz, 2004; Davé et al., 2017), sendo frequentemente inconclusiva (Prieto et al., 2009).

Quanto à heterogeneidade do parênquima do linfonodo, esta foi descrita na presença de doenças inflamatórias gastrointestinais (Kinns & Mai, 2007), em metástases de carcinoma em cães, e linfoma em gatos (Cassel, 2014) e em cães Llabrés-Díaz, 2004; Kinns & Mai, 2007).

Os linfonodos metastáticos podem surgir com um aspecto homogêneo ou heterogêneo, ainda que no geral tenham formações heterogêneas (Nyman et al., 2004b; Kinns & Mai, 2007).

Também se podem observar ecograficamente quistos, como áreas hipocogênicas ou anecogênicas, por lesões provocadas pela metastização ou atrofia decorrente do envelhecimento (Llabrés-Díaz, 2004; Widmer et al., 2015).

Em linfonodos abdominais, Davé et al. (2017) não encontraram associação estatística entre a ecogenicidade e ecotextura do linfonodo, e a presença de neoplasia, ao contrário do que Nyman et al. (2005) descreveram em superficiais. Kinns & Mai (2007) descreveram associação estatística entre heterogeneidade e infiltração neoplásica em cães, mas não em gatos. Em humanos, a existência de associação parece depender do tipo de neoplasia (Kinns & Mai, 2007). Posto isto, são necessários mais estudos para determinar a significância destas alterações.

#### **3.2.6. Reforço acústico posterior**

Este artefacto pode resultar de lesões preenchidas por líquido (devido à ausência de reflexão dos ecos) (D'Anjou & Penninck, 2015). Estas lesões podem ocorrer devido a necrose tecidual, abscessos ou quistos (Nyman & O'Brien, 2007).

De facto, este artefacto foi correlacionado com a presença de áreas necróticas no interior do linfonodo, mas não ocorre sempre que há necrose, o que sugere que é necessário um certo volume do linfonodo estar afetado (Nyman et al., 2006).

Parece ser mais comum em linfonodos malignos, principalmente nos metastáticos (Nyman et al., 2004a; Nyman et al., 2005; Nyman et al., 2006; Llabrés-Díaz, 2004; Swarte et al., 2011).

#### **4. Avaliação de linfadenopatias com ecografia Doppler**

O Doppler tem sido utilizado em MH na avaliação de linfadenopatias desde o início dos anos 70 (Nyman et al., 2004b), tendo vindo a ser amplamente estudada a sua aplicação na caracterização e distinção da etiologia de linfadenopatias cervicais (Chang et al., 1994; Choi et al., 1995; Tschammler et al., 1998; Schroeder, Maeurer, Gath, Willam & Hidajat, 1999; Tschammler, Beer & Hahn, 2002; Ho, Metreweli & Ahuja, 2001; Chammas et al., 2004; Gupta et al., 2016; Oikawa et al., 2018; Dragoni et al., 1999). Em MV os modos de Doppler colorido, *Power Doppler*, Doppler espectral e a ecografia Doppler de contraste têm vindo a ser utilizados para caracterizar a angioarquitetura e hemodinâmica de linfonodos superficiais (Nyman et al., 2004b; Nyman et al., 2005; Nyman et al., 2006; Salwei et al., 2005; Santa et al., 2008; Kircher, 2016) e abdominais. A interpretação dos dados obtidos parece ser útil na diferenciação entre linfadenopatias benignas e malignas (Ochoa et al., 2011; Prieto et al., 2009; Swarte et al., 2011).

Os modos coloridos podem ser úteis na identificação de invasão neoplásica, em humanos e animais, com base no padrão de distribuição vascular no interior do órgão (Kircher, 2016; Nyman et al., 2006; Kinns & Mai, 2007; Ho et al., 2001). Além disso, permitem avaliar a quantidade de fluxo, que normalmente está aumentada na maioria das alterações, independentemente da causa (Ho et al., 2001).

No entanto, requerem um tamanho mínimo do vaso, um trajeto favorável e uma velocidade mínima de fluxo sanguíneo para que consigam detetá-lo (Rettencacher, 2014). Sabe-se, por exemplo, que apenas em cerca de um terço dos linfonodos jejunais normais de cão é possível detetar vascularização, especialmente quando o paciente tem menos de 2 anos (Agthe et al., 2009). Mesmo em MH, a título de exemplo, Steinkamp et al. (1998) não detetaram qualquer sinal de fluxo em 20% dos linfonodos (neoplásicos e não neoplásicos).

O modo espectral fornece dados qualitativos, semiquantitativos ou quantitativos. Os qualitativos fornecem informação acerca da presença ou ausência de fluxo na região estudada, direção e sentido do fluxo sanguíneo e a identificação do tipo de fluxo (arterial, venoso ou turbulento); os semiquantitativos sugerem as condições de fluxo no vaso sanguíneo examinado, de acordo com a morfologia do espectro; e as informações quantitativas são as medidas de velocidade, máxima e mínima, que permitem analisar a resistência vascular, e realizar cálculos do volume e velocidade da corrente sanguínea, quando associado ao modo B (Taylor et al., 1988; Carvalho, Chammas & Cerri, 2008; Spaulding, 2013; Burns, 1987).

A análise dos índices hemodinâmicos também tem sido utilizada como um adjuvante na distinção entre linfadenopatias benignas e malignas (principalmente aquando de metastização) (Prieto et al., 2009; Nyman et al., 2004b; Nyman et al., 2006; Nyman & O'Brien, 2007; Llabrés-Díaz, 2004; Ochoa et al., 2011; August, 2008).

Assim, as principais características avaliadas com o Doppler em linfonodos são: a presença de vascularização e o seu padrão de distribuição, e a medição dos índices hemodinâmicos (Nyman et al., 2004b; Nyman & O'Brien, 2007; Ochoa et al., 2011).

Apesar de existirem poucos estudos relativos a linfonodos abdominais comparativamente aos superficiais, Nyman e O'Brien (2007) sugeriram que muitos dos critérios vasculares descritos nestes são aplicáveis aos linfonodos viscerais.

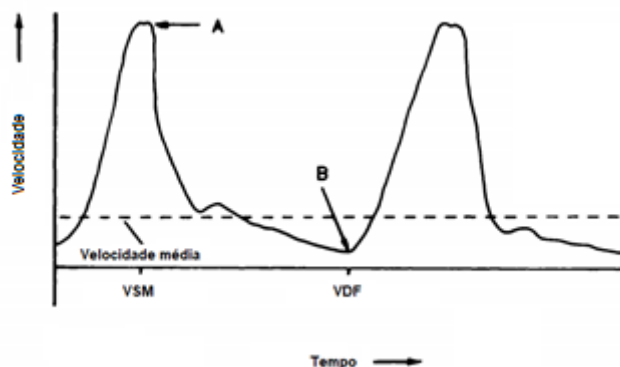
#### **4.1. Índices hemodinâmicos**

A medição da velocidade do fluxo sanguíneo não permite, por si só, determinar a resistência arterial vascular. Por isso, foram definidos os índices hemodinâmicos (ou índices Doppler) que estimam indiretamente este parâmetro ao comparar o fluxo sanguíneo ao longo da sístole e da diástole (Bragato, 2013; Torroja, 2007; Nelson & Pretorius, 1988; Bude & Rubin, 1999; Mattoon & Nyland, 2015; Mattoon, 2013).

Os índices mais utilizados são: o rácio sístole-diástole (rácio S/D), o índice de resistência vascular (IR) e o índice de pulsatilidade (IP). O seu cálculo resulta de três medições efetuadas

a partir do traçado obtido no modo espectral: a velocidade sistólica máxima (VSM); a velocidade final (mínima) diastólica (VFD) e a velocidade média Doppler (VM) (Figura 4) (Mattoon & Nyland, 2015).

Figura 4- Esquema ilustrativo do traçado espectral Doppler (adaptado de Nelson & Pretorius, 1988).



Legenda: O ponto máximo (A) do traçado corresponde à VSM (velocidade sistólica máxima) e o ponto mínimo (B) à VFD (velocidade final diastólica).

O rácio S/D é dado por (Equação 1) (Mattoon & Nyland, 2015):

$$\text{Rácio } \frac{S}{D} = \frac{VSM}{VFD}$$

O IR ou Índice de Pourcelot, criado em 1974, é dado por (Equação 2) (Mattoon & Nyland, 2015; Nyman et al., 2006; Bragato, 2013):

$$IR = \frac{VSM - VFD}{VSM}$$

O IP ou Índice de Gosling-King, criado em 1975, é dado por (Equação 3) (Mattoon & Nyland, 2015; Nyman et al., 2006; Bragato, 2013):

$$IP = \frac{VSM - VFD}{VM}$$

Destes, o IR e o IP são os mais utilizados (Carvalho et al., 2008). São a função da relação entre o fluxo arterial e a rede vascular, refletindo a resistência vascular ao fluxo (Prieto et al., 2009; Bude & Rubin, 1999). Esta sofre modificações quando há mudanças no parênquima orgânico (o que altera a rede vascular) (Prieto et al., 2009; Ochoa et al., 2011; Bragato, 2013). A estimativa dada da resistência ao fluxo é relativa à zona distal ao ponto de medição da velocidade, na rede vascular (Mattoon & Nyland, 2015).

A maior vantagem destes índices é, ao contrário das medições de velocidade, serem independentes do ângulo entre o feixe emitido e a direção de fluxo sanguíneo (pois são razões

das velocidades obtidas). Deste modo, são ideais para avaliar vasos muito pequenos e tortuosos (Nelson & Pretorius, 1988; Mattoon & Nyland, 2015; Burns, 1987).

O IR é mais sensível em distinguir alterações da onda de fluxo sanguíneo porque o denominador nunca se torna zero, permitindo sempre obter um valor para o índice, que varia entre 0 e 1. A principal limitação deste resulta da sua incapacidade de refletir aumentos na resistência quando há fluxo diastólico invertido (porção do traçado abaixo da linha base na diástole) (Maulik, 2005).

O IP tem a vantagem de utilizar a velocidade média, que traduz as alterações ao longo de todo o ciclo cardíaco e não apenas num determinado momento (Nelson & Pretorius, 1988). Contudo, na prática a determinação automática da velocidade média não é tão precisa como a medição das velocidades máxima sistólica e do fim da diástole, pelo que podem ocorrer erros (Maulik, 2005). Além disso, quando a frequência cardíaca é menor o seu valor aumenta porque a velocidade final da diástole e a média são menores (Burns, 1987).

Em porções do traçado abaixo da linha base, o IP é o indicador mais fidedigno (Carvalho et al., 2008).

O IP é melhor para avaliar a severidade da obstrução periférica e o IR é o mais sensível para refletir a resistência vascular periférica (Ho, Ahuja, Kew & Metreweli, 2000).

Uma maior velocidade diastólica aumenta o fluxo sanguíneo e diminui os valores do IP e do IR (Bragato, 2013). Assim, geralmente valores baixos de resistência indicam um elevado metabolismo celular e valores altos um baixo metabolismo. Por outro lado, o aumento da resistência diminui o fluxo diastólico, podendo ser de tal magnitude que pode resultar na ausência de fluxo diastólico ou “diástole zero” (Bragato, 2013; Bude & Rubin, 1999).

Na prática clínica os índices Doppler são ferramentas úteis na avaliação de estenoses, trombozes e, maioritariamente, na caracterização da resistência ao fluxo em vasos periféricos (Mattoon & Nyland, 2015; Carvalho et al., 2008). São aplicados no estudo da resistência vascular arterial de vários órgãos, contribuindo para a identificação e diferenciação de doenças. Têm sido utilizados na monitorização de transplantes renais, no estudo da doença renal, em doenças hepáticas, em doenças gastrointestinais, em oftalmologia, em oncologia (para distinção entre lesões benignas e malignas) e na caracterização de diferentes tipos de lesões em linfonodos (Torroja, 2007; Bragato, 2013; Mattoon & Nyland, 2015). Também permitem estabelecer um prognóstico e monitorizar o tratamento (Bragato, 2013).

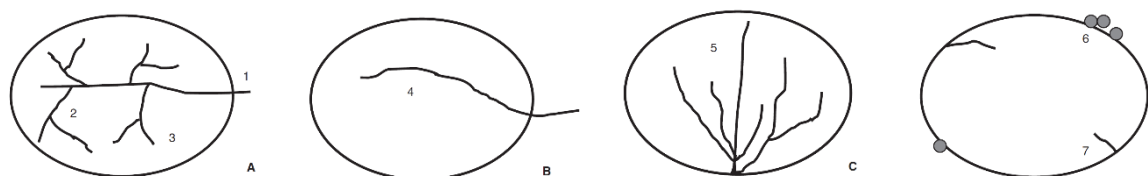
#### **4.2. Aspetos da fisiopatologia vascular em linfadenopatias**

A vascularização do linfonodo é afetada em diversas doenças (Nyman et al., 2006), ocorrendo alterações morfológicas e hemodinâmicas (Taylor et al., 1988; Steinkamp, Wissgott, Rademaker & Felix, 2002). Ainda que as alterações individuais angiológicas sejam geralmente inespecíficas, a combinação das características observadas e o contexto clínico podem permitir um diagnóstico dedutivo (Taylor et al., 1988).

✓ Alterações na morfologia vascular

A angiogénese normal ocorre pelo desenvolvimento de uma rede ramificada de artérias, de forma ordenada (Figura 5A) (Nyman et al., 2004b; Dragoni et al., 1999; Nyman & O'Brien, 2007). As características que podem ser avaliadas à ecografia e que são sugestivas de possível malignidade são: lúmen irregular, ramificações, *shunts* intervasculares e vasos de fundo cego. Estas podem ser difíceis de identificar dada a reduzida dimensão do órgão. Além destas, também podem ocorrer: assimetria da rede vascular, deslocação do vaso hilar central (Figura 5B); vasos aberrantes (Figura 5C); vasos pericapsulares (com prolongamento extracapsular) (Figura 5D); vasos subcapsulares (vasos com origem na cápsula que não comunicam com vasos centrais) (Figura 5D); e presença de zonas avasculares focais (Salwei et al., 2005; Tschammler et al., 1998; Rettencacher, 2014).

Figura 5- Angioarquitetura normal da vascularização no interior do linfonodo e alterações patológicas (adaptado de Salwei et al., 2005).



Legenda: A- linfonodo com vascularização normal. Os números correspondem a: 1) vaso hilar central ; 2) vasos secundários longitudinais; e 3) vasos terciários periféricos. B a D- linfonodos infiltrados por neoplasia. Os números correspondem a: 4) vaso central deslocado; 5) vasos aberrantes- um ou mais vasos centrais formam um ângulo maior do que  $30^\circ$  com o eixo longitudinal do linfonodo; 6) vasos pericapsulares e 7) vasos subcapsulares- vasos com origem na cápsula sem ligação a vasos hilares ou longitudinais.

✓ Alterações na distribuição vascular

A vascularização normal do linfonodo, como referido anteriormente, é composta por vários ramos ordenados de vasos (Figura 5A) (Nyman & O'Brien, 2007). Quando há alteração do padrão de distribuição, há suspeita de infiltração neoplásica (Salwei et al., 2005; Chang et al., 1994; Taylor et al., 1988). Os fatores proangiogénese secretados por neoplasias levam a neovascularização, necessária ao seu crescimento, suportada pelos vasos “normais” adjacentes (Nyman et al., 2004b).

As alterações de distribuição identificadas à ecografia sugestivas de neoplasia parecem ser semelhantes para humanos e canídeos (Salwei et al., 2005). A maioria dos autores divide o padrão vascular em hilar, periférico ou misto (Nyman et al., 2006; Nyman & O'Brien, 2007; Gupta et al., 2016).

Em linfonodos normais quanto maior for a sua dimensão mais provável é detetar os seus vasos (Nyman et al., 2004b). Normalmente é observado um padrão hilar ou o órgão é

aparentemente avascular (Kircher, 2016; Nyman et al., 2004a; Nyman et al., 2005; Nyman et al., 2006; Nyman & O'Brien, 2007). Nos estudos de Nyman et al. (2005) e Nyman et al. (2006) só foi detetada vascularização em metade dos linfonodos saudáveis. Por isso alguns autores consideram que um linfonodo aparentemente "avascular" se traduz subjetivamente em ausência de doença (Prieto et al., 2009; Wu et al., 1998).

De facto, esta incapacidade de identificar vascularização pode indicar uma verdadeira ausência de vasos ou uma baixa sensibilidade do aparelho (Nyman et al., 2004b; Steinkamp et al., 1998).

Nos linfonodos reativos, normalmente existe um aumento significativo da vasculatura (Rettencacher, 2014) devido ao aumento do diâmetro dos vasos e do fluxo sanguíneo secundariamente à inflamação (Nyman et al., 2004b; Nyman & O'Brien, 2007). A distribuição parece ser primariamente hilar (Nyman et al., 2004b; Nyman et al., 2005; Nyman et al., 2006; Kinns & Mai, 2007; Chammas et al., 2004; Nyman & O'Brien, 2007; Tschammler et al., 1998; Steinkamp et al., 2002).

Em estudos anteriores os linfonodos neoplásicos apresentaram maioritariamente uma distribuição mista ou periférica em canídeos (Nyman et al., 2005; Nyman et al., 2006; Swarte et al., 2011; Kinns & Mai, 2007; Cassel, 2014) com maior número de vasos (Swarte et al., 2011). Ainda assim, em linfomas é aparentemente mais comum um padrão misto e hilar (Nyman et al., 2004a; Nyman et al., 2005). Isto porque é incomum as suas alterações fisiopatológicas incluírem necrose do parênquima e, portanto, a rede vascular é preservada (Steinkamp et al., 1998; Gupta et al., 2016).

Os metastáticos parecem ter um padrão predominantemente periférico, mas também misto (Nyman et al., 2004a; Nyman et al., 2005; Steinkamp et al., 1998; Steinkamp et al., 2002), devido à deposição inicial de células tumorais nos seios subcapsulares e medulares. Com a progressão da invasão neoplásica, o aumento da vascularização pode ser observado nas zonas centrais e periféricas do linfonodo (Nyman & O'Brien, 2007).

No geral, parece ser mais frequente detetar fluxo em linfadenopatias malignas (Chang et al., 1994), do que em benignas (Nyman et al., 2006).

Foi demonstrada correlação em canídeos entre o número de vasos identificados histologicamente e os padrões de vascularização identificados ecograficamente por Nyman et al. (2006), pelo que a ecografia parece ser uma técnica adequada para avaliar estas características.

#### ✓ Alterações hemodinâmicas

Na resposta inflamatória ocorre hiperémia (Choi et al., 1995) com vasodilatação dos vasos do parênquima e aumento da perfusão hilar, o que aumenta o fluxo sanguíneo e pode reduzir a resistência vascular arterial (Martinoli, Derchi, Rizzato & Solbiati, 1998).

Na invasão neoplásica a angioarquitetura e hemodinâmica são modificadas por alterações do parênquima com distorção (formação de trajetos tortuosos), oclusão e compressão dos vasos



pré-existentes e/ou por neoangiogénese tumoral, o que pode aumentar a resistência ao fluxo sanguíneo (Nyman et al., 2006; Taylor et al., 1988; Nyman et al., 2004b; Santa et al., 2008; Prieto et al., 2009; Ho et al., 2001; Choi et al., 1995; Nyman & O'Brien, 2007; Rettencacher, 2014; Cassel, 2014).

Assim, os valores de resistência vascular são tipicamente superiores aquando de infiltração neoplásica comparativamente a linfonodos reativos ou normais (Nyman et al., 2004b; Santa et al., 2008; Prieto et al., 2009; Ho et al., 2001; Davé et al., 2017; Gupta et al., 2016). Por outro lado, alguns autores apenas referem diferença significativa (índices superiores) em linfonodos metastáticos (Choi et al., 1995; Nyman & O'Brien, 2007; Santa et al., 2008; Wu et al., 1998). Foi proposta a hipótese que tal ocorra porque no linfoma a invasão tumoral não provoca uma alteração tão exuberante da estrutura do órgão. Enquanto isso, a invasão metastática resulta em distorção da arquitetura do parênquima, com lesão e compressão de vasos sanguíneos, levando a um aumento considerável da resistência (Choi et al., 1995; Santa et al., 2008).

Outra evidência da compressão tumoral em linfonodos metastáticos é a distribuição geográfica de áreas com diferentes resistências ao fluxo (Rettencacher, 2014; Steinkamp et al., 2002). Nestes estão descritos três tipos de vascularização: 1) zonas em que ocorreu neovascularização, com valor mínimo de resistência, porque os neovasos têm uma estrutura atípica com endotélio vascular incompleto e menor quantidade de músculo liso (Nyman et al., 2004a; Steinkamp et al., 2002); 2) zonas com nova resistência máxima vascular ao fluxo em vasos hilares pré-existentes, devido à compressão tumoral; e 3) zonas mais distantes das metástases ou reativas, com resistência normal (Ho et al., 2001; Steinkamp et al., 2002; Wu et al., 1998). Estas alterações implicam que tanto a angiogénese como a compressão tumoral afetam a resistência vascular em tecidos metastizados (Steinkamp et al., 2002).

#### **4.3. Avaliação do Índice de Resistência Vascular em linfadenopatias**

O IR permite avaliar de forma semiquantitativa a resistência vascular no parênquima do órgão (Nyman et al., 2005; Nyman et al., 2004b; August, 2008).

Como referido anteriormente usualmente valores de IR baixos sugerem um alto metabolismo celular e valores altos um baixo metabolismo (Carvalho et al., 2008). Normalmente a nível de neoplasias isto verifica-se no estudo de lesões benignas *versus* malignas em que as primeiras têm IR e IP tipicamente maiores que as segundas. Mas nos linfonodos, devido aos fenómenos de compressão já descritos, parece existir a tendência contrária (Ho et al., 2001).

##### **4.3.1. Medição do Índice de Resistência Vascular em linfonodos**

A sonda escolhida deve ser a de maior frequência possível que possibilite a obtenção do melhor traçado espectral (Tublin, Bude & Platt, 2003). A preparação do paciente é semelhante à referida para o exame ecográfico abdominal (capítulo 3.1.) até porque, geralmente, este é realizado antes de se proceder à medição do IR.

O estudo ecográfico inicia-se pelo exame do linfonodo no modo B simples, com obtenção da melhor imagem possível no plano longitudinal do órgão (Ochoa et al., 2011).

De seguida, é utilizado o modo de Doppler colorido ou o modo *Power Doppler* para verificar se existe fluxo sanguíneo no interior do órgão. Para conseguir a melhor resolução o ganho deve ser aumentado até haver um ruído significativo e depois diminuído até um rácio sinal-ruído<sup>1</sup> utilizável ser conseguido (Rettencacher, 2014). A frequência de repetição de pulso (FRP) deve ser a menor possível (sem que ocorra o artefacto de *aliasing*) e o filtro de parede também deve ser o menor possível. O ideal é que o lúmen do vaso seja preenchido apenas por uma cor e esta esteja apenas no seu interior (Carvalho et al., 2008; Ochoa et al., 2011). De seguida, ligar o *pulsed wave Doppler* e colocar o volume de amostra numa localização específica, adequando-o à dimensão do vaso. Utilizando o método de insonação uniforme<sup>2</sup>, proceder à obtenção de um traçado espectral (mover a linha base e a escala para as melhores definições). Por último, calcular os índices hemodinâmicos. Se além destes índices se pretender avaliar a morfologia do traçado espectral, deve ser realizada a correção do ângulo do feixe incidente (Carvalho et al., 2008; Ochoa et al., 2011).

Aquando do exame ecográfico:

- se não se conseguir identificar um vaso com o Doppler colorido, mudar para o *Power Doppler*, que é mais sensível;
- Se não existir sinal quando se liga o Doppler colorido, baixar a FRP. Se o sinal for demasiado (ocorrência de *aliasing*), aumentar a FRP para diminuir a sensibilidade.

Valores mais baixos de FRP são ideais para visualizar a vasculatura no interior de órgãos e para detetar vasos de pequenas dimensões. Contudo, quanto mais baixo for o valor, mais sensível será à ocorrência de artefactos por movimento e até pela respiração (Ochoa et al., 2011; Mattoon & Nyland, 2015).

#### **4.3.2. Índices de Resistência e Pulsatilidade em linfadenopatias**

A utilidade dos índices hemodinâmicos na distinção entre linfadenopatias benignas e malignas foi comprovada em vários estudos de MH e veterinária (Choi et al., 1995; Nyman et al., 2004b; Prieto et al., 2009; Steinkamp et al., 1998).

No geral os estudos têm encontrado valores superiores em linfadenopatias malignas comparativamente às benignas. Em MH os valores de *cut off* propostos para o IR e IP não têm sido consensualmente aceites devido à inexistência de uma metodologia padronizada (Santa et al., 2008; Swarte et al., 2011; Ho et al., 2001). Em MV também não parece existir uma técnica padrão entre estudos, além de que os valores de *cut off* para distinguir os diferentes grupos não têm sido claramente estabelecidos em cães e variam entre linfonodos (Santa et al., 2008).

No conhecimento da autora, não existem estudos destes índices em linfonodos na espécie felina.

---

<sup>1</sup> Traduz a força do sinal do eco de retorno em comparação ao sinal sonoro. Quando aumenta, a resolução de contraste e a sensibilidade melhoram (Mattoon & Nylan, 2015)

<sup>2</sup> O lúmen inteiro do vaso fica incorporado no volume de amostra do *pulsed wave Doppler* (Sztamári et al., 2001).

✓ Índice de Resistência e Pulsatilidade em linfadenopatias em humanos

Em MH estes índices têm sido aplicados sobretudo na avaliação de linfadenopatias cervicais, particularmente quando estas resultam de metastização de tumores da cabeça e pescoço (Choi et al., 1995; Wu et al., 1998; Dragoni et al., 1999; Steinkamp et al., 2002; Ying, Ahuja & Brook, 2004; Gupta et al., 2016).

Choi et al. (1995) descreveram valores de IR > 1,0 e de IP > 1,5 em linfonodos metastáticos, tendo demonstrado diferença significativa dos índices entre linfadenopatias benignas e malignas.

O estudo de Wu et al. (1998), em pacientes com linfadenopatia cervical (com grupos de linfadenopatia benigna, por tuberculose, por linfoma e por metastização), definiu os *cut offs* de IR  $\geq 0,7$  e de IP  $\geq 1,1$ , para diferenciar os linfonodos metastáticos dos restantes grupos.

O estudo de Dragoni et al. (1999) em linfonodos superficiais obteve valores de  $0,44 \pm 0,25$  e  $0,72 \pm 0,54$  para o IR e IP, respetivamente, no grupo “não neoplásico” e de  $0,64 \pm 0,25$  e  $1,21 \pm 0,63$ , para o IR e IP, respetivamente, no grupo “neoplásico”.

Num estudo de linfonodos periféricos afetados por metástases de carcinoma nasofaríngeo ou linfoma não-*Hodgkins*, os valores de IR foram de  $0,81 \pm 0,10$  e de  $0,71 \pm 0,12$ , respetivamente, e os de IP foram de  $1,88 \pm 0,81$  e de  $1,43 \pm 0,58$ , respetivamente (Ho et al., 2000).

Steinkamp e seus colaboradores (2002) descreveram para linfonodos cervicais metastizados (por carcinoma escamoso) e com linfoma maligno, valores de *cut off* de IR > 0,8 e de IP > 1,6.

O estudo de Ying et al. (2004) demonstrou uma diferença significativa entre os valores de IR de linfonodos metastáticos e dos outros grupos (reativos, com linfoma ou tuberculose), tendo proposto o *cut off* de IR  $\geq 0,7$ .

No estudo de Gupta et al. (2016), em linfonodos cervicais, os valores de IR e de IP para linfadenopatias malignas (linfoma e metastização) foram de  $0,74 \pm 0,08$  e  $2,24 \pm 0,44$ , respetivamente e os valores de IR e IP para linfadenopatias benignas (reativas e por tuberculose) foram de  $0,60 \pm 0,10$  e de  $1,6 \pm 0,32$ , respetivamente.

Pelo contrário, Chang et al. (1994) descreveram valores de IR mais baixos em linfonodos neoplásicos, o que tem vindo a interpretado por estudos posteriores como resultado da metodologia de análise de dados (foi utilizado o IR mais baixo de oito medições realizadas em diferentes locais).

O estudo de Ho et al. (2001) comparou num grupo de linfonodos metastáticos a medição do IR e IP consoante as várias metodologias descritas em artigos anteriores. Como resultado obtiveram variações entre 0,69 e 0,88 para o IR e entre 1,28 e 2,34 para o IP, com valores acima destes a indicarem invasão metastática do linfonodo. Estas considerações parecem sugerir que apesar de alguns estudos apresentarem valores próximos, os resultados obtidos dependem do desenho de estudo e do tratamento dos dados.

✓ Índice de Resistência e Pulsatilidade em linfadenopatias em cão

Tal como descrito em MH, também se têm verificado IR e IP mais altos em linfadenopatias malignas (Nyman et al., 2005; Santa et al., 2008; Ochoa et al., 2011; Prieto et al., 2009).

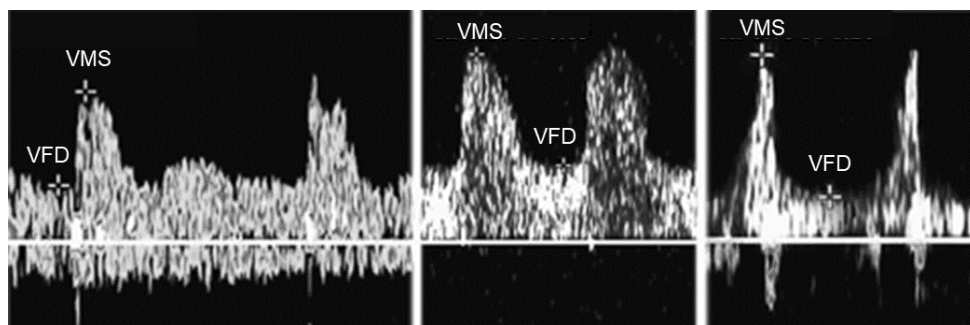
Num artigo de revisão, Nyman et al. (2004a) referem que nenhum dos linfonodos afetados por processos benignos apresentou um IR > 0,8 e um IP >1,5. Para caracterizar linfadenopatias benignas e malignas superficiais, os autores sugeriram valores de 0,65 e 1,45 para o IR e IP, respetivamente, sendo que valores abaixo são característicos das primeiras e os acima, das segundas.

No estudo de Nyman et al. (2005), em linfonodos superficiais, dado que os linfonodos metastáticos demonstraram valores mais altos dos índices do que qualquer um dos outros grupos, foram propostos os *cut offs* de 0,68 para o IR e de 1,49 para o IP, para distinguir entre linfonodos metastáticos (valores acima) e normais (valores abaixo).

Santa e colegas (2008) compararam várias formas de analisar os resultados e vários valores de IR. O valor de IR com maior exatidão de diagnóstico foi de 0,69, em linfonodos superficiais de cão.

Em linfonodos abdominais de cão, Prieto et al. (2009) avaliaram o IR e IP em quatro grupos de linfonodos (saudáveis, reativos, com linfoma e com metástases) (Figura 6). Os autores demonstraram uma diferença significativa nos valores de IR e IP entre os grupos saudáveis/reativos e os de linfonodos com linfoma/metástases. Entre os dois primeiros (saudáveis e reativos) não houve diferença significativa. A partir deste estudo, os autores definiram valores de *cut off* para o linfonodo ilíaco medial de 0,67 para IR e 1,03 para o IP. Para os linfonodos jejunais, os *cut offs* obtidos foram de 0,76 para o IR e 1,23 para o IP. Valores de IR ou IP acima dos descritos parecem ser sugestivos de invasão neoplásica (Prieto et al., 2009).

Figura 6- Traçados espectrais de vasos no interior de linfonodos abdominais (adaptado de Prieto et al., 2009).



Legenda: Da esquerda para a direita: traçados espectrais de linfonodo normal, linfonodo reativo e linfonodo neoplásico. VMS- velocidade sistólica máxima; VFD- velocidade final diastólica.

Da análise das curvas *receiver operating characteristic* (ROC) dos resultados do estudo supracitado, Ochoa et al. (2009) sugerem que os valores a partir dos quais qualquer linfonodo abdominal pode ser considerado como provavelmente afetado por linfadenopatia maligna são de 0,7 para o IR e de 1,1 para o IP.

Ao contrário do descrito em MH, no cão não foram encontradas diferenças significativas nos índices entre os grupos de linfoma e metástases (Prieto et al., 2009; Nyman et al., 2005).

#### **4.3.3. Fatores que influenciam o Índice de Resistência Vascular**

Os índices Doppler são influenciados por vários fatores hemodinâmicos e não hemodinâmicos. Os primeiros incluem alterações fisiológicas e patológicas e os segundos constituem a componente de “erro”. Estes podem ser sistemáticos ou não sistemáticos e ocorrem devido ao operador, instrumentação e a condições inerentes ao próprio exame (Maulik, 2005).

Os fatores que influenciam especificamente o IR em vasos do parênquima do linfonodo (IRL) para além da resistência vascular arterial não são elucidados especificamente na literatura. Deste modo, serão referidos de seguida vários fatores que estão descritos para o IR no geral e para algumas situações particulares, que podem ser de interesse na interpretação do IR em linfadenopatias.

##### ✓ Fisiológicos

Além da resistência vascular periférica, também a frequência cardíaca, a pressão arterial, a dimensão e elasticidade dos vasos e a compressão extrínseca parecem ter influência nos valores dos índices (Bragato, 2013).

Para além destes, o movimento e a ocorrência de taquipneia ou dispneia têm influência no diâmetro vascular e velocidade do fluxo, alterando o traçado espectral e, conseqüentemente, os índices hemodinâmicos (Bragato, 2013).

Como estas considerações são relativas a grandes vasos (como a aorta abdominal), não se conhece a verdadeira relevância nos vasos da rede vascular do linfonodo.

##### ✓ Doenças concomitantes

Em humanos estão descritas várias doenças que podem alterar os valores dos índices hemodinâmicos (cardiomiopatias, hipertensão arterial e diabetes) (Bragato, 2013). Em MV, em estudos do IR a nível intra-renal está descrito que os seus valores aumentam em cães com *diabetes mellitus*, hiperadrenocorticismo, doença hepática ou renal, e em gatos com doença renal. Por outro lado, os valores de IR ocular não estão aumentados em nenhuma destas doenças, comparativamente a animais saudáveis. Assim, mais estudos são necessários para serem esclarecidas as condições em que estas influenciam o IR (Torroja, 2017), e avaliar a sua influência no IRL.

##### ✓ Fármacos

A utilização de fármacos que atuam no sistema cardiovascular, de sedativos ou anestésicos pode alterar a resistência vascular pelos efeitos que têm a nível do sistema circulatório (como por exemplo, os antagonistas  $\alpha$ -adrenérgicos e os inibidores da enzima de conversão da angiotensina) (Bragato, 2013; Klabunde, 2007).

Sabe-se que o IR renal e ocular aumenta em cães saudáveis quando é utilizada a combinação de midazolam e butorfanol para sedação (Torroja, 2017). A respeito dos linfonodos não há estudos acerca da influência de tranquilizantes e/ou anestésicos na resistência vascular dos seus vasos.

- ✓ Operador, exame e instrumentação

Sendo um exame dinâmico, várias determinantes dependentes do operador irão influenciar os resultados.

A título de exemplo:

- a definição de valores altos de filtro de parede e de escala de velocidade, e baixos de ganho do Doppler, podem não detetar fluxos de baixa velocidade (Choi et al., 1995);
- a pressão exercida com a sonda pode, em linfonodos mais superficiais, ser suficiente para alterar a velocidade de final da diástole (Rettencacher, 2014);
- a amostra obtida irá influenciar a caracterização da hemodinâmica, o que é mais evidente em linfonodos metastizados, com áreas com diferentes velocidades de fluxo sanguíneo, como foi referido (Ho et al., 2001).

#### **4.4. Associação dos parâmetros ecográficos com a etiologia da linfadenopatia**

Ainda que os parâmetros ecográficos anteriormente abordados possam ser úteis, há alguma sobreposição entre linfonodos normais, reativos e neoplásicos, pelo que não têm sido obtidos resultados conclusivos e consensuais.

Desta forma, os parâmetros observados no modo bidimensional podem ser úteis na identificação de linfonodos anormais, mas são de pouca utilidade na distinção da etiologia da linfadenopatia (Nyman et al., 2004b). Ademais, a ausência de metodologias e critérios consensuais e reproduzíveis, levam a que a ecografia por si só tenha um valor limitado e a citologia e /ou histopatologia continuem a ser o *gold standard* para o diagnóstico definitivo (Nyman & O'Brien, 2007; Davé et al., 2017; Swarte et al., 2011).

Ainda assim, a combinação dos critérios ecográficos do modo B, com a informação recolhida através da técnica Doppler podem ser fidedignas na deteção de neoplasias (Nyman & O'Brien, 2007) ou simplesmente caracterizar a alteração e ser um adjuvante para direcionar a suspeita clínica (Nyman & O'Brien, 2007; Cassel, 2014).

Quanto ao conjunto de parâmetros que parecem ser mais preditivos de infiltração neoplásica, estes variam entre autores.

Para Nyman e O'Brien (2007) a melhor associação de parâmetros é: o tamanho/forma do linfonodo, a distribuição da vascularização e o IP.

Noutro estudo, Nyman et al. (2004a) referem o interesse de combinar a ecogenicidade, presença de reforço acústico posterior, distribuição da vascularização, IR e IP para a caracterização de linfonodos superficiais em canídeos. No mesmo estudo é referido que a combinação das características da vascularização com um rácio S/L > 0,65 aumenta a sensibilidade e especificidade de diagnóstico de metástases para 92% e 100%, respetivamente.

O estudo de Nyman et al. (2005) realizou a análise discriminativa dos parâmetros e propôs que os três critérios que melhor permitem classificar linfonodos superficiais em diferentes grupos são: a sua dimensão, o padrão de distribuição da vascularização e o IP. Ao combinar estes três parâmetros e categorizar os linfonodos apenas em dois grupos- benignos ou malignos- o erro de diagnóstico associado foi apenas de cerca de 11%.

Além destes, parece que a combinação de gordura perinodal normal e contornos regulares à ecografia de linfonodos profundos de cão é menos sugestiva de doença neoplásica (Davé et al., 2017; Swarte et al., 2011).

## **5. Limitações do exame ecográfico**

Apesar das inúmeras vantagens, a ecografia tem várias limitações.

É uma técnica altamente dependente do operador (Kircher, 2016) pois a interpretação do exame só é possível se este possuir conhecimentos suficientes para diferenciar os ecos dos artefactos (Bragato, 2013) e para escolher as constantes ecográficas mais adequadas.

Inclusivamente, alguns dos critérios referidos anteriormente dependem de uma avaliação subjectiva (como por exemplo, a ecogenicidade) (Nyman & O'Brien, 2007). Além disso, linfonodos normodimensionados e sem outras alterações no exame ecográfico podem estar alterados (Llabrés-Díaz, 2004).

A ecografia Doppler também apresenta várias limitações, entre as quais:

- menor resolução espacial que o modo B (Nyman et al., 2004b);
- relativas ao paciente (temperamento, movimento, frequência respiratória e tipo, frequência cardíaca). O arfar ou movimento, por exemplo, prejudicam o exame, pois provocam movimento da sonda (Bragato, 2013; Szatmári, Sótonyi & Vörös, 2001). A obesidade também é prejudicial à avaliação Doppler (Carvalho et al., 2008);
- relativas à utilização de sedativos ou anestésicos (por vezes necessária) (Bragato, 2013);
- a análise do traçado espectral utilizando diferentes metodologias parece conduzir a resultados diferentes (Santa et al., 2008; Ho et al., 2001).

Relativamente à aplicação dos índices hemodinâmicos na distinção da etiologia da linfadenopatia, há que considerar que esta metodologia implica uma avaliação subjectiva, pois a escolha da área de fluxo sanguíneo a ser examinada não pode ser padronizada (Nyman et al., 2004b).

Outros factores que limitam a fidedignidade da informação obtida prendem-se com as próprias características das redes vasculares, que podem permanecer normais na invasão neoplásica e estar alteradas significativamente em quadros reativos. Além disso, os vasos nem sempre são detetados tanto em linfonodos normais como com alterações patológicas, dependendo da profundidade, da qualidade do ecógrafo e das definições deste (Rettencacher, 2014), principalmente em linfonodos profundos (Nyman et al., 2006).

Por último, apesar de não ser invasivo, é um procedimento mais demorado comparativamente à realização de PAAF ecoguiada (Ahuja, Ying, Ho & Metreweli, 2001), e que nalguns casos pode requerer sedação/anestesia.



## **IV. Caracterização ecográfica e medição do Índice de Resistência Vascular em Linfadenopatias abdominais em cães e gatos.**

### **1. Introdução**

Dados os aspetos já discutidos anteriormente relativos à inespecificidade da alteração de linfonodos abdominais, enquanto que em alguns casos é evidente qual a etiologia mais provável, outros podem ser inconclusivos. Além disso, como referido, podem ocorrer concomitantemente processos inflamatórios/ infecciosos e neoplásicos no mesmo indivíduo (Ochoa et al., 2009).

Como descrito, a abordagem diagnóstica pode incluir além do exame físico de estado geral, vários exames laboratoriais e imagiológicos, podendo tornar-se economicamente dispendiosa para o tutor, invasiva para o paciente, e demorada para o clínico. Além disso também pode em vários casos ser inconclusiva. Alguns destes exames complementares são imprescindíveis, mas outros podem ser dispensáveis se o clínico tiver ao seu dispor ferramentas que permitam orientá-lo precocemente na sua principal suspeita clínica e, posteriormente, confirmá-la.

Pelo facto de a ecografia (em modo B e Doppler) ser um importante meio de diagnóstico na avaliação de linfonodos em cães e gatos e pelos parâmetros que este exame permite avaliar poderem fornecer informações sugestivas de infiltração do órgão por neoplasias (Davé et al., 2017), esta será aplicada na avaliação de linfadenopatias abdominais no presente estudo.

### **2. Objetivos**

Os objetivos específicos do presente estudo consistiram em:

- ✓ Identificar e caracterizar ecograficamente recorrendo ao modo B convencional as linfadenopatias abdominais dos grupos de estudo;
- ✓ Medir o IRL nos linfonodos avaliados dos grupos de estudo;
- ✓ Determinar a etiologia da linfadenopatia, quando esta era desconhecida, através de outras técnicas e avaliar a existência de uma possível relação entre o IRL e o diagnóstico definitivo.

### **3. Material e Métodos**

#### **3.1. Critérios de inclusão e exclusão**

Foram candidatos elegíveis para o estudo cães e gatos que no período compreendido entre 15 de março de 2018 e 31 de setembro de 2018 foram avaliados como pacientes no HVR e submetidos a exame ecográfico abdominal, no qual se identificou a presença de linfadenopatia abdominal com ou sem alteração de linfonodos noutras localizações.

Foram excluídos do estudo:

- ✓ indivíduos nos quais não foi possível identificar pelo menos um vaso no interior do linfonodo com o Doppler colorido ou *Power Doppler*;

- ✓ indivíduos em que foi detetada vascularização com o modo colorido ou *Power Doppler* mas em que foi impossível identificar sinal com o modo *pulsed wave Doppler*;
- ✓ indivíduos em que não se obteve um diagnóstico definitivo;
- ✓ animais em que, dado o seu temperamento ou modo respiratório (arfar), seria necessário recorrer a sedação ou anestesia para a correta realização do exame ecográfico;
- ✓ pacientes oncológicos em tratamento. Isto porque Chammas et al. (2004) referem que nestes casos o linfonodo pode conservar o volume, mas a vascularização observada ao Doppler colorido estará ausente, ou seja, haverá uma alteração na vascularização. Além de poder impossibilitar a deteção de vasos para obtenção do traçado, não estão descritas as alterações a nível de resistência vascular na literatura, pelo que se optou por excluí-los.

### 3.2. Métodos

Em todos os indivíduos foram registados os aspetos mais relevantes da anamnese do paciente, dos sinais clínicos que este apresentava e de outros exames complementares de diagnóstico referentes ao episódio clínico avaliado, além do exame ecográfico.

Todos os exames ecográficos foram realizados pela Dra. Ana Eiras com um ecógrafo Esaote MyLab™SevenVET® e uma sonda SC3123 VET® microconvexa de 3-11 MHz.

Em primeiro lugar, foi realizada a preparação do paciente, com tricotomia de uma área adequada ao exame ecográfico abdominal, e aplicação de gel.

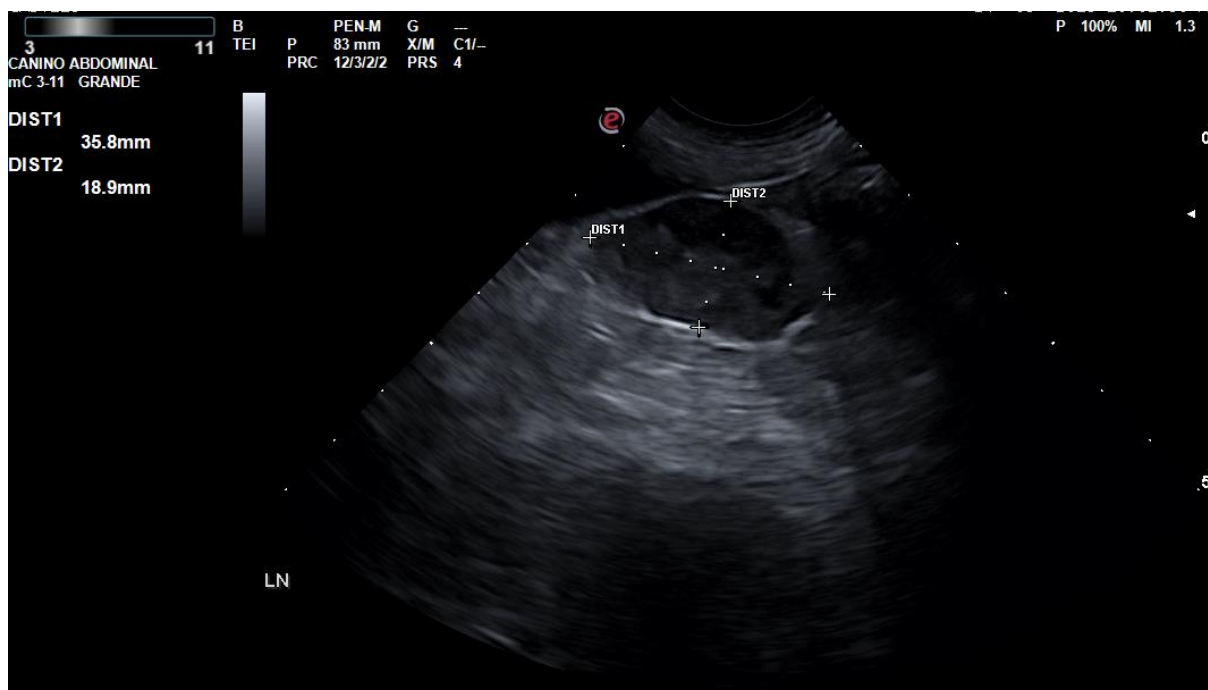
De seguida foi realizada a ecografia abdominal completa em modo bidimensional, sempre com o mesmo protocolo (anexo I), no qual foi possível identificar a presença ou ausência de linfadenopatia abdominal (com base na experiência do operador) e determinar quais os linfonodos afetados.

A metodologia para avaliação do IRL baseou-se em parte na descrita por Prieto et al. (2009), dado que se trata do único estudo relativo a linfonodos abdominais, tendo sido complementada por descrições de outros autores.

Dada a diversidade de dimensões dos linfonodos abdominais e as variações que existem entre indivíduos na sua localização e presença, tal como Prieto e seus colegas (2009) optou-se por centrar, sempre que possível, o estudo na avaliação dos linfonodos ilíacos mediais e jejunais, por serem usualmente identificados (D'Anjou & Carmel, 2015) e por terem uma localização anatómica relativamente constante (Tabela 6). Caso estes não apresentassem alterações (de dimensão ou aspeto do parênquima) ou não fosse detetada vascularização no seu interior, era selecionado o linfonodo de maior dimensão ou com alterações mais evidentes, e/ou aquele em que se conseguisse um melhor sinal de fluxo. Se vários estivessem alterados era escolhido o único vascular ou aquele com vascularização mais evidente.

A medição do IRL foi efetuada no modo *Triplex Doppler*. Começou-se por posicionar, ainda no modo B, o linfonodo no plano longitudinal, centralmente no ecrã e ajustar as constantes ecográficas de forma a otimizar a imagem (Ochoa et al., 2011). Congelou-se a imagem e foi realizada a medição dos eixos curto e longo, de forma a serem aproximadamente perpendiculares (Figura 7).

Figura 7- Exemplo de imagem do modo bidimensional de um linfonodo ilíaco medial no plano longitudinal, com medições dos eixos curto e longo (imagem original).

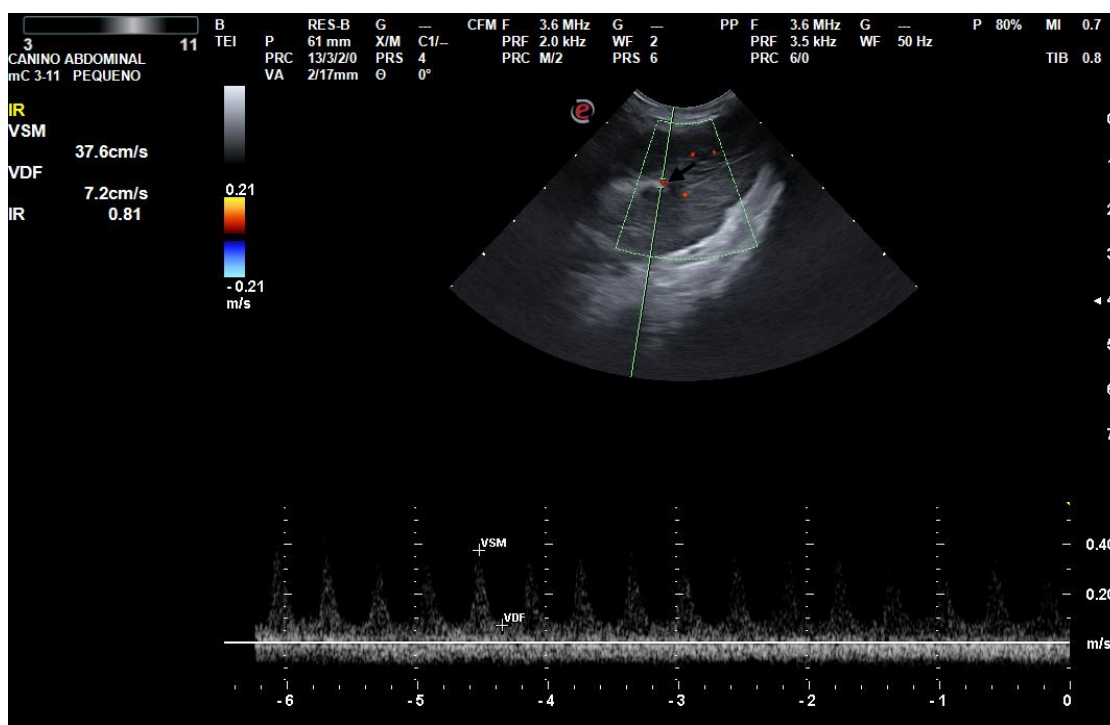


Legenda: DIST1- eixo longo; DIST2- eixo curto.

De seguida, ligou-se o modo de Doppler colorido e verificou-se a presença/ausência de vasos no interior do linfonodo. O controlo de ganho foi ajustado para se conseguir a melhor resolução possível. Se o linfonodo aparentasse ser avascular, diminuía-se a FRP e caso ainda assim não fossem identificados vasos, ligava-se o modo *Power Doppler* e procurava-se na zona hilar (Prieto et al., 2009). Além da FRP ser a menor possível (sem ocorrência de *aliasing*) o filtro de parede utilizado também foi o menor possível (Carvalho et al., 2008; Ochoa et al., 2011). Depois de identificar o(s) vaso(s) o *pulsed wave* Doppler era ativado e o seu cursor móvel colocado sobre o vaso escolhido (Figura 8) utilizando o método de velocidade uniforme. Caso necessário, ajustavam-se o volume de amostra, a escala, a posição da linha base e novamente a FRP, para obter o melhor traçado espectral. Quando ocorreu *aliasing*, aumentou-se a FRP ou moveu-se a linha base.

Finalmente, quando o traçado não apresentava artefactos congelou-se a imagem e procedeu-se à medição do índice semiquantitativo IR. Este é calculado automaticamente pelo aparelho, de acordo com a Equação 2 ( $IR = (VSM - VFD) / VSM$ ), após selecionar manualmente na onda a VSM e a VFD (Figura 8).

Figura 8- Exemplo da imagem visualizada no ecrã do ecógrafo aquando da obtenção de um traçado espectral e medição do IRL (imagem original).



Legenda: seta- indica a zona do cursor móvel do Doppler espectral (e respetivo volume de amostra); linha verde- ângulo do feixe incidente; área delimitada por linha verde- volume de amostra do Doppler colorido; VSM- velocidade sistólica máxima; VDF- velocidade diastólica final; IR- Índice de Resistência Vascular.

O intervalo de frequências utilizado, tal como os outros parâmetros referidos, foram os mais adequados à melhor obtenção de imagens e traçados espectrais em cada um dos pacientes. Nenhum paciente foi sedado ou anestesiado para a realização do estudo ecográfico. Dadas as elevadas sensibilidade e especificidade da citologia de amostras recolhidas por PAAF no diagnóstico de linfadenopatias (Prieto et al., 2009; Couto, 2014a), por este procedimento normalmente não implicar anestesia e ser bem tolerado sem sedação na maioria dos pacientes, este foi o escolhido como o *gold standard* para determinar o diagnóstico definitivo (quando este não era conhecido). Assim, sempre que possível, foram recolhidas amostras por PAAF no linfonodo no qual foi medido o IRL, ou, quando não foi possível, noutra também alterado (e mais acessível).

Todos os procedimentos foram realizados com consentimento dos respetivos tutores. As amostras recolhidas por PAAF foram para análise citológica no HVR e foram coradas com *Giemsa Diff-Quik*, sempre pelo mesmo operador. Foi também realizada, quando necessário, a análise *PCR for Antigen Receptor Rearrangements* (PARR) em laboratório externo. A imagem bidimensional foi avaliada quanto: à dimensão dos eixos curto e longo (e cálculo do rácio S/L); forma do linfonodo (classificado em oval, fusiforme, arredondado ou irregular); ecogenicidade (hipoecogénica, isoecogénica, hiperecogénica ou mista); ecotextura

(homogénea ou heterogénea); bordos (regulares ou irregulares); aparência da gordura perinodal (hiperecogénica, isoecogénica ou mista) e reforço acústico posterior (presente ou ausente).

As imagens ecográficas foram gravadas em formato *bitmap* (BMP).

As informações recolhidas foram organizadas numa base de dados utilizando o programa *Microsoft Office Excel*® 2016.

Nas variáveis numéricas, a média é apresentada com o respetivo desvio padrão (DP), como média  $\pm$  DP. Foram calculadas as médias  $\pm$  DP de cada indivíduo para os resultados do IRL e para cada grupo da amostra e de linfonodos dos resultados do eixo curto e longo, rácio S/L e IRL.

## 4. Resultados

### 4.1. Amostra em estudo

A amostra é constituída por 8 indivíduos, existindo elementos da espécie canina (grupo C) e da espécie felina (grupo F). No total foram excluídos 14 animais do estudo (8 canídeos e 6 felídeos). Os indivíduos estão numerados dentro de cada grupo, sendo a numeração aleatória e atribuída apenas com o objetivo de preservar a privacidade do paciente.

Não existiram linfonodos normais ou com diagnóstico etiológico de linfadenopatia benigna em nenhum dos grupos. Assim, com base no diagnóstico etiológico obtido, os linfonodos foram categorizados em dois grupos: “linfoma” ou “metastático”.

Cada exame ecográfico demorou em média cerca de 20-30 minutos.

### 4.2. Grupo C

#### 4.2.1. Caracterização da amostra

O grupo C compreende 4 canídeos (indivíduos C1 a C4), dos quais 2 são fêmeas (1 inteira e 1 ovariectomizada) e 2 machos (inteiros), com idades entre os 3 e 12 anos, sendo a média de  $7,3 \pm 3,7$  anos e pesos entre 4,9 e 62,5 kg com uma média de  $27,4 \pm 25,3$  kg. Um dos indivíduos é da raça Yorkshire, um da raça Serra da Estrela e dois de raça indeterminada (Tabela 8).

Tabela 8- Caracterização da amostra do grupo C, com média  $\pm$  DP da idade e peso.

Indivíduo	Idade (anos)	Peso (kg)	Raça	Sexo
C1	7	62,5	Serra da Estrela	MI
C2	7	4,9	Yorkshire	FC
C3	12	27,9	Indefinida	MI
C4	3	14,2	Indefinida	FI
Média $\pm$ DP	$7,3 \pm 3,7$	$27,4 \pm 25,3$		

Legenda: MC- macho castrado; MI- macho inteiro; FC- fêmea ovariectomizada; FI- fêmea inteira.

#### **4.2.2. Anamnese, exame físico e exames complementares de diagnóstico**

Em todos os pacientes deste grupo a linfadenopatia foi um novo achado à data da inclusão no estudo, não havendo conhecimento de outra doença concomitante que possa justificá-la.

✓ Indivíduo C1

O estímulo iatrogênico foi de queixa de nódulo costal e claudicação intermitente. No exame físico de estado geral o paciente apresentava linfadenomegália de todos os linfonodos palpáveis, especialmente do submandibular esquerdo, do poplíteo esquerdo e do pré-escapular esquerdo. O hemograma apresentava leucopenia e neutropenia ligeira. Não foram identificadas outras alterações analíticas. Foi realizada ecografia abdominal onde se observou hepatoesplenomegália e alterações ecográficas e linfadenomegália dos ilíacos mediais, hepáticos e jejunais.

✓ Indivíduo C2

O indivíduo apresentou-se à consulta com queixa de tosse e engasgos. Ao exame físico detetou-se linfadenomegália moderada dos linfonodos mandibulares, do retrofaríngeo esquerdo, do pré-escapular direito, dos inguinais e do poplíteo direito. O hemograma apresentava leucocitose com neutrofilia, linfocitose e monocitose. Foi realizada ecografia abdominal, onde se detetou aumento exuberante dos ilíacos mediais, jejunais e hepáticos.

✓ Indivíduo C3

O indivíduo apresentou-se à consulta com história de vômito e diarreia. O hemograma demonstrou anemia normocítica e normocrômica, e leucocitose com neutrofilia. Também foram identificadas alterações no painel bioquímico, com fosfatase alcalina sérica, alanina aminotransferase e bilirrubina total aumentadas e albumina diminuída. À ecografia abdominal observou-se: hepatomegália; linfadenomegália e alteração do aspeto ecográfico do linfonodo ilíaco medial; ambos os testículos com lesões circulares hipoecogénicas e irregulares; e próstata irregular, quística, mas sem sinais específicos de prostatite e sem reatividade local nem dor focal.

✓ Indivíduo C4

O indivíduo apresentou-se à consulta com queixa de tumefação cervical. No exame físico identificou-se linfadenomegália periférica generalizada. O hemograma apresentava linfopenia e neutropenia. O painel bioquímico não demonstrou alterações. Foi realizada ecografia abdominal na qual se identificou linfadenomegália generalizada exuberante, com pequena quantidade de líquido livre.

#### **4.2.3. Resultados da avaliação ecográfica e da análise de amostras de PAAF**

No grupo C todas as avaliações foram realizadas em linfonodos ilíacos mediais (n=4).

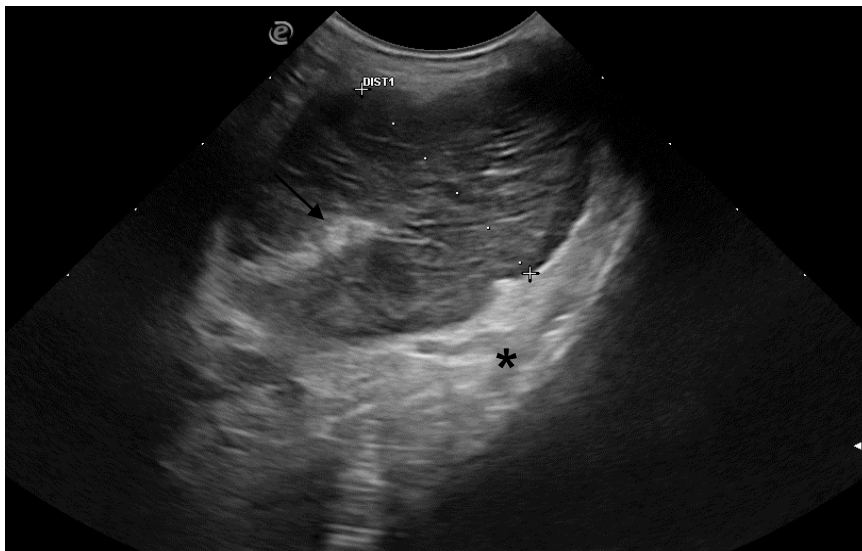
Quanto à dimensão, os valores do eixo curto variaram entre 14,7 mm e 26,6 mm, com uma média de  $19,7 \pm 4,98$  mm. Os valores de eixo longo variaram entre 28 mm e 42,9 mm, com uma média de  $36,8 \pm 6,57$  mm.

Os rácios S/L variaram de 0,34 a 0,66, com uma média de  $0,55 \pm 0,15$ . As formas encontradas foram oval (75%) e fusiforme (25%).

A ecogenicidade encontrada foi predominantemente mista (75%), mas também foi descrita ecogenicidade hipoecogénica (25%). A ecotextura foi em 75% dos casos heterogénea e 25% homogénea. O hilo só foi detetável em 25% dos casos. Os bordos apresentaram-se irregulares (75%) e regulares (25%), e a gordura perinodal encontrou-se hiperecogénica em 100% dos casos. O artefacto de reforço acústico posterior esteve presente em 50% dos linfonodos.

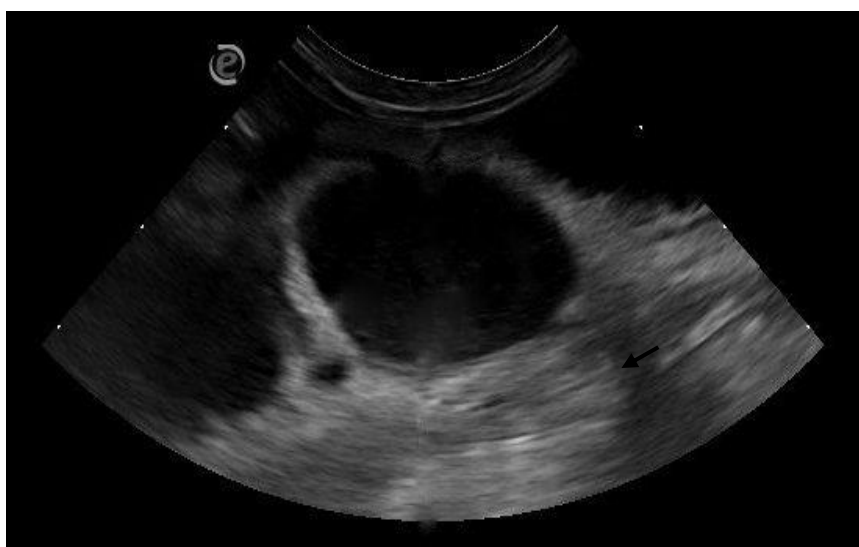
As Figuras 9 e 10 correspondem a exemplos da imagem bidimensional de linfonodos examinados.

Figura 9- Imagem do linfonodo ilíaco medial do paciente C1 em modo bidimensional.



Legenda: \*gordura perinodal hiperecogénica; seta- hilo hiperecogénico. Pode ser ainda observada a forma oval, a ecogenicidade mista, a ecotextura heterogénea e os contornos irregulares.

Figura 10- Imagem do linfonodo ilíaco medial do paciente 2 em modo bidimensional.



Legenda: seta- artefacto de reforço acústico posterior presente. O linfonodo apresenta-se hipocogênico e de aspeto homogêneo, sem hilo identificável, de forma oval, com contornos regulares e gordura perinodal hiperecogênica.

A Tabela 9 descreve a informação obtida através da análise da imagem bidimensional dos linfonodos examinados, para o grupo C.

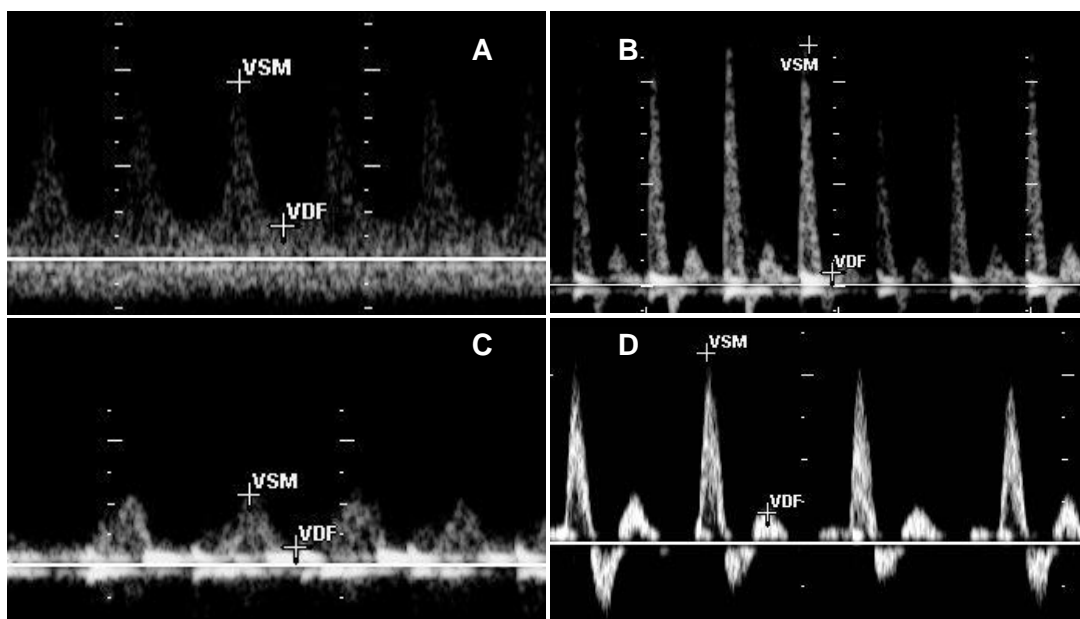
Tabela 9- Parâmetros ecográficos no modo bidimensional dos linfonodos do grupo C.

	Indivíduo C1	Indivíduo C2	Indivíduo C3	Indivíduo C4
Linfonodo	Íliaco medial	Íliaco medial	Íliaco medial	Íliaco medial
Eixo curto / eixo longo (mm)	26,6/40,5	18,6/28	18,9/35,8	14,7/42,9
Rácio S/L	0,66	0,66	0,53	0,34
Forma	Oval	Oval	Oval	Fusifor-me
Ecogenicidade	Mista	Hipocogênica	Mista	Mista
Ecotextura	Heterogênea	Homogênea	Heterogênea	Heterogênea
Hilo	Presente	Ausente	Ausente	Ausente
Bordos	Irregulares	Regulares	Irregulares	Irregulares
Gordura perinodal	Hiperecogênica	Hiperecogênica	Hiperecogênica	Hiperecogênica
Reforço acústico posterior	Ausente	Presente	Ausente	Presente

Relativamente à avaliação do IRL, no indivíduo C1 os valores obtidos foram de 0,81 (Figura 11A), 0,77 e 0,72, com uma média de  $0,77 \pm 0,05$ ; o indivíduo C2 apresentou valores de IRL de 0,84, 0,73, 0,95 (Figura 11B), com uma média de  $0,84 \pm 0,11$ ; o indivíduo C3 apresentou valores de IRL de 0,94, 0,74 (Figura 11C) e 0,80, com uma média de  $0,83 \pm 0,10$ ; e o indivíduo C4 valores de IRL de 0,77, 0,77, 0,84 (Figura 11D), com uma média de  $0,79 \pm 0,04$ . O IRL médio variou entre 0,77 e 0,84 com uma média de  $0,81 \pm 0,03$ . O IRL médio do grupo de linfoma foi de  $0,80 \pm 0,04$  e do grupo metastático de  $0,83 \pm 0,10$ .



Figura 11- Exemplos de alguns dos traçados espectrais e respetivas medições de IRL nos pacientes do grupo C.



Legenda: VSM- velocidade sistólica máxima; VDF- velocidade do final da diástole. A- Medição IRL<sub>1</sub> do paciente C1 (IRL=0,81); B- Medição IRL<sub>3</sub> do paciente C2 (IRL=0,95); C- Medição IRL<sub>2</sub> do paciente C3 (IRL=0,74); D- Medição IRL<sub>3</sub> do paciente C4 (IRL=0,84).

Quanto à recolha de amostras de linfonodo, em 2 casos (paciente C1 e C2) não foi possível recolher amostra do linfonodo avaliado ecograficamente. Em 100% dos indivíduos do grupo C foi realizada PAAF e posterior citologia da amostra recolhida, que foi conclusiva em 100% dos casos. Os resultados foram de infiltração por linfoma (75%) e linfonodo metastático (25%). A Tabela 10 mostra os resultados da avaliação do IRL e da categorização dos linfonodos do grupo C. A Tabela 11 descreve o linfonodo que foi amostrado, qual o método de análise da amostra e o respetivo resultado.

Tabela 10- Resultados das medições do IRL e categoria do linfonodo em que este foi medido, no grupo C.

Indivíduo	Linfonodo	IRL <sub>1</sub>	IRL <sub>2</sub>	IRL <sub>3</sub>	IRL <sub>m</sub> ± DP	Categoria
C1	Ilíaco medial	0,81	0,77	0,72	0,77 ± 0,05	Linfoma
C2	Ilíaco medial	0,84	0,73	0,95	0,84 ± 0,11	Linfoma
C3	Ilíaco medial	0,94	0,74	0,80	0,83 ± 0,10	Metastático
C4	Ilíaco medial	0,77	0,77	0,84	0,79 ± 0,04	Linfoma

Legenda: Registo das medições efetuadas (numeradas de IRL<sub>1</sub> a IRL<sub>3</sub>) e média das medições de cada indivíduo (IRL<sub>m</sub>).

Tabela 11- Linfonodos dos quais foram recolhidas amostras, método de análise das mesmas e respetivo resultado, no grupo C.

Indivíduo	Linfonodo	Método de análise	Resultado
C1	Poplíteo	Citologia	Linfoma
C2	Poplíteo	Citologia	Linfoma
C3	Ilíaco medial	Citologia	Metástase (carcinoma)
C4	Ilíaco medial	Citologia	Linfoma

#### 4.3. Grupo F

##### 4.3.1. Caracterização da amostra

O grupo F compreende 2 fêmeas (ovariohisterectomizadas) e 2 machos (castrados) com idades compreendidas entre 13 e 17 anos, sendo a média de  $14,8 \pm 1,7$  anos e pesos entre 3,3 e 7 kg, com uma média de  $4,5 \pm 1,7$  kg. Todos os indivíduos são da raça Europeu-Comum (Tabela 12).

Tabela 12- Caracterização da amostra do grupo F, com média  $\pm$  DP da idade e peso.

Indivíduo	Idade (anos)	Peso (kg)	Raça	Sexo
F1	14	4,1	Europeu-Comum	FC
F2	13	7	Europeu-Comum	MC
F3	17	3,3	Europeu-Comum	MC
F4	15	3,6	Europeu-Comum	FC
Média $\pm$ DP	$14,8 \pm 1,7$	$4,5 \pm 1,7$		

Legenda: MC- macho castrado; MI- macho inteiro; FC- fêmea ovariohisterectemizada; FI- fêmea inteira.

##### 4.3.2. Anamnese, exame físico e exames complementares

Os indivíduos F1, F2 e F3 eram pacientes que já eram acompanhados no HVR e já haviam realizado ecografias abdominais relacionadas com o motivo que os levou ao exame incluído no presente estudo. Nos pacientes F1 e F3 a linfadenopatia dos linfonodos que serão referidos já havia sido registada. Nos pacientes F2 e F4 as linfadenopatias avaliadas foram um novo achado ecográfico à data da inclusão no estudo.

Em nenhum dos indivíduos houve conhecimento de outra doença concomitante que pudesse justificar a alteração do órgão.

###### ✓ Indivíduo F1

O paciente apresentou-se à consulta com queixa de diarreia crônica. Não foram detetadas alterações no exame físico de estado geral. Anteriormente já se havia realizado PAAF de linfonodo por duas vezes e a análise citológica havia sempre demonstrado hiperplasia reativa. Contudo, a principal suspeita clínica era que se tratava de um possível quadro neoplásico. Fez-se ecografia abdominal, na qual foi identificada linfadenopatia com aumento do volume dos jejunais, cólicos e hepáticos e alterações ecográficas dos jejunais.

✓ Indivíduo F2

O paciente F2 era um paciente oncológico, diagnosticado com linfoma B (através de análise histopatológica de linfonodo e de porção do íleo), que já havia realizado protocolos de quimioterapia mas que não se encontrava em tratamento. À data não foram encontradas alterações no hemograma e painel bioquímico. Na ecografia abdominal foi detetada linfadenomegália jejunal, gástrica, esplénica, e mesentérica caudal. O diagnóstico clínico foi de recidiva de linfoma.

✓ Indivíduo F3

O indivíduo F3 apresentou-se com história de diarreia crônica. Este paciente havia sido diagnosticado com hipertireoidismo há 1 ano. Já havia sido realizada PAAF do linfonodo jejunal anteriormente, a qual teve o resultado de linfadenite purulenta.

As análises laboratoriais encontraram-se sem alterações, inclusive a tetraiodotironina total. A ecografia abdominal demonstrou o intestino delgado difusamente espessado e com um conteúdo líquido abundante; o cólon apresentou-se moderadamente distendido com conteúdo fecal de padrão pastoso; identificou-se linfadenopatia jejunal com reação da gordura em redor; e esplenomegália com parênquima homogêneo.

✓ Indivíduo F4

O indivíduo apresentou-se à consulta com queixa vômito e ao exame físico demonstrou dor à palpação abdominal. O hemograma evidenciou leucocitose com neutrofilia. As bioquímicas não apresentaram alterações. Foi realizada ecografia abdominal em que se identificou linfadenomegália pancreaticoduodenal e gástrica. O fígado apresentava-se ligeiramente heterogêneo; o pâncreas com lesão no lobo esquerdo, de silhueta irregular e ecotextura heterogênea; observou-se reactividade do abdómen cranial.

#### **4.3.3. Resultados da avaliação ecográfica e da análise de amostras de PAAF**

A avaliação incluiu linfonodos jejunais (n=3) e pancreaticoduodenal (n=1).

O eixo curto variou entre 6,6 a 23 mm, com uma média de  $11,9 \pm 7,53$  mm. O eixo longo apresentou dimensões entre 22,4 e 46,3 mm, com uma média de  $33,2 \pm 10,08$  mm.

Os valores do eixo curto do linfonodo jejunal variaram de 6,6 a 23 mm, com uma média de  $13,2 \pm 8,66$  mm e os de eixo longo entre 29,4 e 46,3 mm, com uma média de  $36,8 \pm 8,66$  mm. A dimensão do eixo curto do linfonodo pancreaticoduodenal foi de 8 mm e do eixo longo de 22,4 mm.

O rácio S/L variou entre 0,19 e 0,50, com uma média de  $0,35 \pm 0,13$ . Em linfonodos jejunais o rácio S/L variou de 0,19 a 0,5, com uma média de  $0,34 \pm 0,15$ . O linfonodo pancreaticoduodenal apresentou um rácio S/L de 0,36. Os linfonodos apresentaram uma forma oval em 50% dos casos, fusiforme em 25% e irregular em 25%.

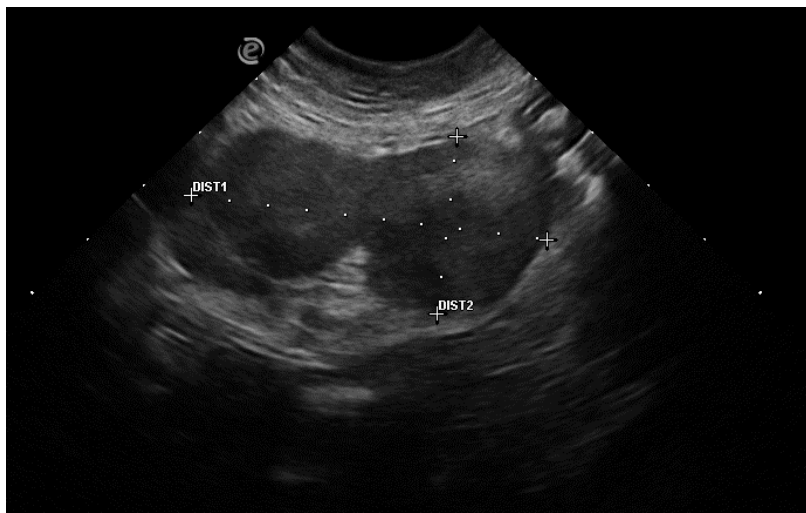
A ecogenicidade foi classificada em mista em 50% dos casos e hipoecogénica em 50%. 75% dos linfonodos apresentaram ecotextura heterogênea e 25% homogênea. A gordura perinodal

apresentou-se hipoecogénica (50%) e hiperecogénica (50%). O hilo esteve ausente em 100% dos casos. Todos apresentaram bordos irregulares (100%).

O reforço acústico posterior esteve presente em 50% dos casos e ausente em 50% dos casos.

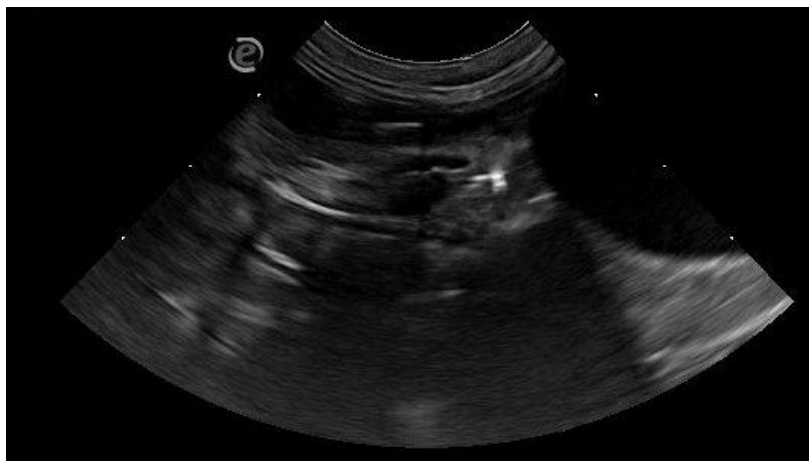
As Figuras 12 e 13 correspondem a exemplos de linfonodos examinados, neste grupo.

Figura 12- Imagem do linfonodo jejunal do paciente F2 em modo bidimensional.



Legenda: DIST1- medição do eixo curto; DIST2- medição do eixo longo. É possível observar a forma oval, hipoecogenicidade e heterogeneidade do parênquima, contornos irregulares e gordura hiperecogénica. O artefacto de reforço acústico posterior não está presente.

Figura 13- Imagem do linfonodo pancreaticoduodenal do paciente F4 em modo bidimensional.



Legenda: notar a forma irregular, a ecogenicidade mista e heterogeneidade do parênquima, contornos irregulares e gordura hipoecogénica. O hilo está ausente. Foi possível observar o artefacto de reforço acústico posterior durante o exame ecográfico.

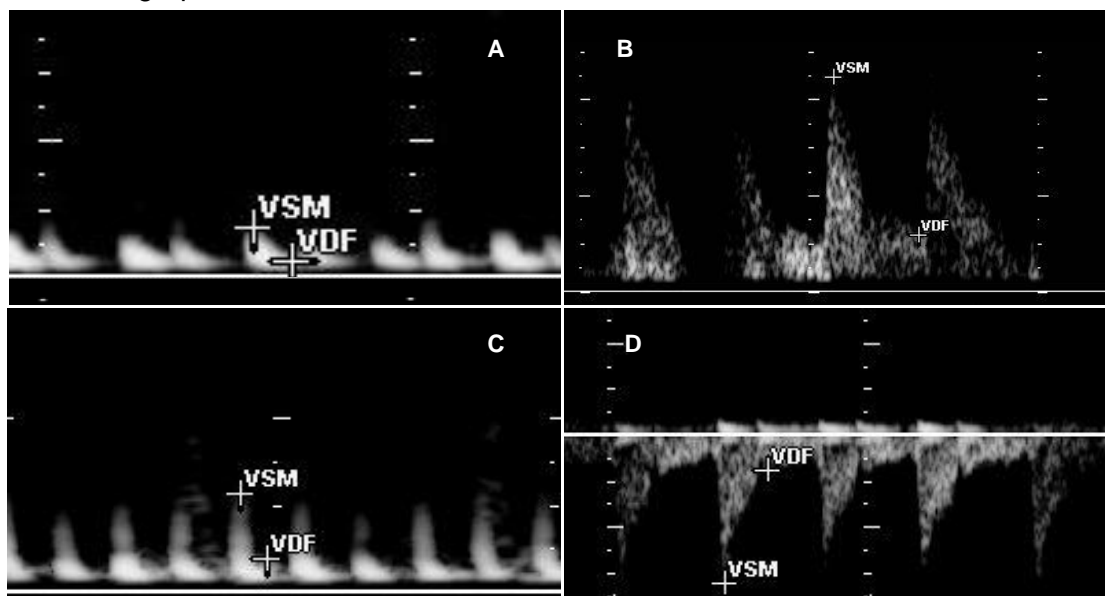
A Tabela 13 descreve a informação obtida através da imagem bidimensional dos linfonodos examinados, para o grupo F.

Tabela 13- Parâmetros ecográficos no modo bidimensional dos linfonodos do grupo F.

	Indivíduo F1	Indivíduo F2	Indivíduo F3	Indivíduo F4
Linfonodo	Jejunal	Jejunal	Jejunal	Pancreaticoduodenal
Eixo curto / eixo longo (mm)	10/29,4	23/46,3	6,6/34,6	8/22,4
Rácio S/L	0,34	0,50	0,19	0,36
Forma	Oval	Oval	Fusiforme	Irregular
Ecogenicidade	Hipoecogénica	Hipoecogénica	Mista	Mista
Ecotextura	Homogénea	Heterogénea	Heterogénea	Heterogénea
Hilo	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Bordos	Irregulares	Irregulares	Irregulares	Irregulares
Gordura perinodal	Hipoecogénica	Hiperecogénica	Hiperecogénica	Hipoecogénica
Reforço acústico posterior	Presente	Ausente	Ausente	Presente

Quanto à avaliação do IRL, no indivíduo F1 foi obtida uma única medição, com o valor de 0,71 (Figura 14A); o indivíduo F2 apresentou valores de IRL de 0,74 (Figura 14B), 0,79 e 0,84, com um valor médio de  $0,79 \pm 0,05$ ; o indivíduo F3 apresentou valores de IRL de 0,56, 0,66 (Figura 14C) e 0,47, com uma média de  $0,56 \pm 0,10$ ; e o indivíduo F4 valores de IRL de 0,76 (Figura 14D), 0,72 e de 0,73, com um valor médio  $0,74 \pm 0,02$ . No geral, o IRL médio do grupo variou de  $0,56 \pm 0,10$  a  $0,79 \pm 0,05$  com uma média de  $0,70 \pm 0,10$ . O IRL médio dos linfonodos jejunais, em particular, variou de  $0,56 \pm 0,10$  a  $0,79 \pm 0,05$ , com uma média de  $0,69 \pm 0,11$ . O IRL médio para o grupo de linfonodos com linfoma foi de  $0,75 \pm 0,06$  e para os metastáticos de  $0,65 \pm 0,12$ .

Figura 14- Exemplos de alguns dos traçados espectrais e respetivas medições de IRL nos pacientes do grupo F.



Legenda: VSM- velocidade sistólica máxima; VDF- velocidade do final da diástole. A- Medição IRL<sub>1</sub> do paciente F1 (IRL=0,71); B- Medição IRL<sub>1</sub> do paciente F2 (IRL=0,74); C- Medição IRL<sub>2</sub> do paciente F3 (IRL=0,66); D- Medição IRL<sub>1</sub> do paciente F4 (IRL=0,76).

Foi recolhida amostra de linfonodo por PAAF, à data da avaliação ecográfica, em 75% dos casos (todos com exceção do indivíduo F2). Em um dos linfonodos (paciente F1) foram recolhidas duas amostras (uma para análise por citologia e outra para PARR).. Nos restantes casos (50%) a amostra foi apenas sujeita a análise citológica.

Nos animais dos quais foram enviadas amostras para análise (por citologia e PARR), foi possível determinar o diagnóstico definitivo em todos. Contudo, apenas 66,7% das citologias permitiram determinar o diagnóstico definitivo.

Relativamente aos diagnósticos definitivos os linfonodos foram categorizados em linfoma (50%) e metastático (50%).

A Tabela 14 descreve os resultados da avaliação do IRL e da categorização dos linfonodos no grupo F. A Tabela 15 descreve o linfonodo que foi amostrado, qual a análise e o respetivo resultado.

Tabela 14- Resultados das medições do IRL e categoria do linfonodo em que este foi medido, no grupo F.

Indivíduo	Linfonodo	IRL <sub>1</sub>	IRL <sub>2</sub>	IRL <sub>3</sub>	IRL <sub>m</sub> ± DP	Categoria
F1	Jejunal	0,71	-	-	0,71	Linfoma
F2	Jejunal	0,74	0,79	0,84	0,79 ± 0,05	Linfoma
F3	Jejunal	0,56	0,66	0,47	0,56 ± 0,10	Metastático
F4	Pancreaticoduodenal	0,76	0,72	0,73	0,74 ± 0,02	Metastático

Legenda: Registo das medições efetuadas (numeradas de IRL<sub>1</sub> a IRL<sub>3</sub>, quando aplicável) e média das medições de cada indivíduo (IRL<sub>m</sub>).

Tabela 15- Linfonodos dos quais foram recolhidas amostras, método de análise das mesmas e respetivo resultado, no grupo F.

Indivíduo	Linfonodo	Método de análise	Resultado
F1	Jejunal	Citologia	Hiperplasia reativa
		PARR	Linfoma T
F2	SD	SD	SD
F3	Jejunal	Citologia	Metástase (carcinoma)
F4	Pancreaticoduodenal	Citologia	Metástase (carcinoma)

Legenda: SD- sem dados.

## 5. Discussão

Todos os linfonodos incluídos no estudo estavam infiltrados por neoplasia primária ou secundária. Desta forma, os únicos diagnósticos definitivos presentes na amostra foram de linfoma (75% no grupo C e 50% no grupo F), e de metastização (por carcinoma) (25% no grupo C e 50% no grupo F). Apesar da amostra não ser representativa da população em estudo, estes resultados estão em concordância com o facto do linfoma ser a causa mais comum de linfadenopatia em cão e no gato (Day, 2004; August, 2008; Day & Whitbread, 1995; Gopegui et al., 2004), e de, neste último, os adenocarcinomas constituírem a segunda neoplasia intestinal mais comum (August, 2008; Vail, 2017).

No total, em canídeos apenas foram avaliados linfonodos ilíacos mediais (n=4) e em felídeos foram avaliados linfonodos jejunais (n=3) e pancreaticoduodenal (n=1). Como foi estabelecido o critério de avaliar sempre que possível o linfonodo ilíaco medial ou o jejunal, ou outro que se apresentasse com alterações mais evidentes à ecografia, não é possível relacionar estes resultados com as considerações de Pugh (1994) de que estes seriam os linfonodos mais frequentemente identificados ao exame ecográfico.

Por outro lado, há que ter em consideração o amplo intervalo de idades dos pacientes do grupo C e o facto do estudo insidir sobre linfonodos abdominais. Sabe-se que, em animais mais jovens há maior quantidade de tecido linfóide e é comum os linfonodos que drenam as vísceras abdominais apresentarem maiores dimensões e outras alterações ecográficas (como a ecogenicidade, por exemplo) pela exposição constante a novos antigénios (Agthe et al., 2009). Enquanto isso, em animais mais velhos há uma perda da quantidade de tecido linfático e uma diminuição da dimensão dos linfonodos (Saar & Getty, 2005<sup>a</sup>).

O grupo C apresentou um valor médio de eixo curto de  $19,7 \pm 4,98$  mm e de eixo longo de  $36,8 \pm 6,57$  mm, valores estes superiores ao descrito por Mayer et al. (2010) (Tabela 7) para linfonodos ilíacos mediais em cães saudáveis. Individualmente as dimensões também foram superiores às propostas pelos autores supracitados. Estes resultados são expectáveis, visto que na maioria das alterações, inflamatórias ou neoplásicas, há um aumento de volume do órgão (Llabrés-Díaz, 2004; Pugh, 1994).

Relativamente aos resultados descritos por Swarte et al. (2011) em linfadenopatias malignas de linfonodos profundos (eixo curto de  $28 \pm 17$  mm e eixo longo de  $55 \pm 24$  mm) e aos descritos por Davé et al. (2017) para o eixo longo ( $50,2 \pm 20,8$  mm) em linfonodos abdominais, os valores do presente estudo são inferiores o que poderá ter a ver com a variedade de linfonodos incluídos na amostra dos estudos supracitados.

No grupo F, os resultados da medição do eixo curto foram de  $11,9 \pm 7,53$  mm e do eixo longo de  $33,2 \pm 10,08$  mm. Relativamente à avaliação dos linfonodos jejunais, estes apresentaram um eixo curto com uma média de  $13,2 \pm 8,66$  mm e eixo longo com uma média de  $36,8 \pm 8,66$  mm. O linfonodo pancreaticoduodenal apresentou um eixo curto de 8 mm e eixo longo de 22,4 mm. Relativamente a ambos os linfonodos, na literatura só estão descritos intervalos de



referência para o eixo curto. Por comparação, os valores obtidos são superiores aos descritos por Schreurs et al. (2008) e por D'Anjou e Carmel (2015) em gatos saudáveis (Tabela 7). Mais uma vez, estes resultados eram expectáveis.

Comparativamente aos resultados no estudo de Davé et al. (2017) (eixo longo com  $29 \pm 16,5$  mm), os resultados do presente estudo para linfonodos jejunais foram ligeiramente superiores. Como Davé et al. (2017) incluíram na amostra vários tipos de linfonodos viscerais e parietais e os seus resultados estão a ser comparados com jejunais, estas diferenças podem dever-se à sua forma tipicamente mais alongada e ao facto de estes serem os maiores linfonodos abdominais. O valor obtido para o linfonodo pancreaticoduodenal está de acordo com o estudo supracitado.

No grupo C, o valor mínimo do rácio S/L foi 0,34, o máximo de 0,66 e a média de  $0,55 \pm 0,15$ . Dado que todos os linfonodos se encontravam afetados por linfadenopatias malignas, este valor vai de encontro ao valor de rácio  $S/L > 0,5$  validado por Swarte et al. (2011) para os linfonodos abdominais e por Mayer et al. (2010) em específico para os linfonodos ilíacos mediais, aquando de invasão neoplásica.

No grupo F o valor mínimo do rácio S/L foi de 0,19 e o máximo de 0,50, com média de  $0,35 \pm 0,13$ . Estes valores estão abaixo do descrito na literatura, apesar dos linfonodos estarem infiltrados por neoplasia. Todavia, isto provavelmente aconteceu porque se tratam de linfonodos jejunais que têm tipicamente uma forma mais alongada e nos quais o rácio não será tão fidedigno (Agthe et al., 2009).

Em cães a forma observada foi predominantemente oval (75%), apesar da literatura descrever um rácio  $S/L > 0,5$  como estando associado a linfonodos mais arredondados (Nyman et al., 2004b; Nyman & O'Brien, 2007; Tschammler et al., 1998; Llabrés-Díaz, 2004; Gupta et al., 2016; Davé et al., 2017). Um dos linfonodos (25%) foi caracterizado quanto à forma como fusiforme. Este foi também o que apresentou um menor valor de rácio S/L, o que é explicado pela sua forma. Como a distinção entre forma "oval" e "arredondada" não tem um critério definido (daí que se utilize o rácio quantitativo S/L), é possível que a classificação realizada tenha enviesado os resultados.

Por outro lado, apesar dos jejunais serem descritos como tipicamente fusiformes, no grupo F isto só se verificou em um dos casos (25% do grupo F; 33% dos jejunais). Esta alteração pode estar relacionada com o facto dos linfonodos que se apresentaram ovais estarem infiltrados por linfoma. Como esta alteração geralmente leva a aumentos exuberantes do órgão (Couto, 2014a), pode ter contribuído para uma forma mais oval ao invés de alongada ou fusiforme. Dada a dimensão reduzida da amostra, não é de excluir que este achado possa ter sido uma exceção. A forma irregular encontrada pode ter que ver com a distorção provocada pela invasão metastática (Nyman et al., 2004b) e/ou pode ter resultado de um estadió mais avançado (Schreurs et al., 2008).

Ao contrário do descrito na literatura relativamente a linfonodos neoplásicos (Pugh, 1994; Mattoon et al., 2015; Spaulding, 1997; Swarte et al., 2011; Kinns & Mai, 2007; Nyman et al., 2004b; Nyman et al., 2005; Nyman et al., 2006; Cassel, 2014), no grupo C o parênquima hipoecogénico não foi o mais comum (apenas 25% dos casos, e 33.3% dos linfonodos com linfoma). Aliás, a ecogenicidade foi mista em 66,6% dos linfonodos afetados por linfoma e no único linfonodo infiltrado por metastização (100%), o que não está de acordo com estudos anteriores (Nyman et al., 2005, Nyman et al., 2006).

Relativamente ao grupo F, os linfonodos afetados por linfoma apresentaram-se hipoecogénicos relativamente aos tecidos adjacentes e os linfonodos infiltrados por metástases apresentaram ecogenicidade mista.

De facto, apesar da maioria dos estudos referirem que os linfonodos neoplásicos são predominantemente hipoecogénicos, verifica-se que tanto na presença de linfadenite como em neoplasias podem surgir áreas hipoecogénicas e/ou hiperecogénicas (Nyman et al., 2004a), devido a necrose de coagulação e liquefação, respetivamente, o que resultará numa ecogenicidade mista à ecografia (Rubaltelli et al., 1990). Dentre os fenómenos que contribuem para a alteração da ecogenicidade, uns serão mais evidentes que outros consoante a etiologia do processo e a fisiopatologia inerente ao mesmo. Ainda assim, a necrose é, segundo alguns autores, um forte indicador de malignidade (Chammas et al., 2004).

Todavia, sendo a ecogenicidade um parâmetro muito subjetivo e dependente do operador, paciente e das variáveis do aparelho (Swarte et al., 2011; Llabrés-Díaz, 2004), é muitas vezes inespecífica na distinção de linfadenopatias benignas e malignas (Llabrés-Díaz, 2004; Davé et al., 2017).

Quanto à ecotextura, em ambos os grupos 75% dos linfonodos eram heterogéneos. Na interpretação dos resultados deve-se considerar que a ecogenicidade do linfonodo não está diretamente relacionada com a sua heterogeneidade (Smeets, Zonderland, Voorde & Laméris, 1990), ou seja, um linfonodo heterogéneo pode manter-se hipoecogénico aos tecidos adjacentes.

Estes resultados no grupo C estão de acordo com o estudo de Llabrés-Díaz (2004) em linfonodos ilíacos mediais em que o grupo de linfonodos neoplásicos (com linfoma e com metastização de adenocarcinoma das glândulas apócrinas) eram maioritariamente heterogéneos. Apesar do quadro clínico do paciente C3 não ser de adenocarcinoma das glândulas apócrinas, era também de uma neoplasia de origem epitelial (carcinoma). Também estão de acordo com o estudo de Kinns e Mai (2007). Por outro lado, o estudo de Swarte et. (2011) relatou homogeneidade e heterogeneidade em linfadenopatias benignas e malignas, com proporções semelhantes em ambos os grupos.

A homogeneidade do parênquima do paciente C2 e o facto de este ser hipoecogénico também vai de encontro com os resultados de outros estudos (Nyman et al., 2005; Nyman et al., 2006; Kinns & Mai, 2007; Llabrés-Díaz, 2004), porque apesar dos aspetos referidos anteriormente

terem sido os predominantes em alguns destes, não foram as únicas alterações identificadas. Assim, não parece haver um consenso entre autores e os dados parecem variar consoante a proporção de cada neoplasia nos diferentes estudos (Swarte et al., 2011; Davé et al., 2017). Em felídeos, ambos os linfonodos metastizados se apresentaram heterogénos, e os com linfoma em proporções iguais de heterogéneo e homogéneo. Isto vai de encontro ao estudo de Kinns e Mai (2007), no qual os linfonodos infiltrados por neoplasia tanto se apresentaram com ecotextura homogénea como heterogénea.

É possível que as diferenças entre estudos sucedam da utilização de sondas com diferentes resoluções; das constantes utilizadas no exame; do processamento posterior da imagem (Swarte et al., 2011); bem como da etiologia e alterações lesionais do órgão.

Nas amostras recolhidas através de PAAF, é provável que não tenham sido incluídas áreas de necrose (Kinns & Mai, 2007), pelo que é impossível aferir acerca da presença destas lesões. Como não foi realizada histopatologia do linfonodo avaliado em nenhum dos casos, não foi possível correlacionar a heterogeneidade observada ecograficamente com as alterações histológicas, embora em estudos anteriores esta tenha sido correlacionada (Nyman et al., 2006; Kinns & Mai, 2007).

O hilo esteve ausente em 75% dos linfonodos do grupo C, apenas tendo sido detetado no indivíduo 1. A ausência de hilo em 66,6% dos linfonodos com linfoma vai de encontro aos resultados de Nyman et al. (2005) em linfonodos superficiais de canídeos (ausência em 60,3% dos casos), e é próxima ao descrito por Nyman et al. (2004b) (51%). É inferior aos resultados de Swarte et al. (2011) em linfonodos profundos em que 80% dos linfonodos afetados por linfoma não apresentaram hilo detetável. Porém a comparação pormenorizada destes resultados com os do presente estudo é de pouco valor, dada a dimensão da amostra.

No linfonodo metastático do grupo C (paciente C3) também não foi possível detetar o hilo, o que também vai ao encontro do descrito (Nyman et al., 2004a; Nyman et al., 2005; Swarte et al., 2011) ainda este parâmetro não pareça ser estatisticamente diferente entre linfadenopatias benignas e malignas (Nyman et al. 2005; Nyman et al., 2006; Swarte et al., 2011).

Relativamente ao grupo F, em 100% dos casos não foi possível identificar um hilo hiperecogénico. Contudo não existem, no conhecimento da autora, estudos que refiram este achado em linfonodos abdominais de felídeos. Possíveis hipóteses que o expliquem são: a menor dimensão dos linfonodos nesta espécie; a menor resolução dos aparelhos utilizados há alguns anos; as constantes utilizadas; ou a menor dimensão dos vasos sanguíneos e linfáticos e menor quantidade de tecido conjuntivo que noutras espécies. Para estudar estas hipóteses seriam necessários mais estudos.

Quanto aos bordos, 75% dos linfonodos do grupo C apresentaram bordos irregulares, sendo que tal correspondeu a 66,6% dos linfonodos com linfoma e a 100% dos metastáticos. No grupo F todos os linfonodos (100%) apresentaram bordos irregulares. Isto vem de encontro

ao descrito por Nyman e O'Brien (2007) e por Swarte et al., (2011). Apesar de não ter sido encontrada diferença estatisticamente significativa (Swarte et al., 2011), a irregularidade dos bordos parece ser a apresentação mais comum em linfadenopatias malignas, dada a distorção do parênquima do órgão que o processo patológico provoca.

A gordura perinodal encontrou-se hiperecogénica em 100% dos indivíduos do grupo C e em 50% dos indivíduos do grupo F. Estas alterações ecográficas seguem a tendência encontrada por Swarte et al. (2011) e Davé et al. (2017) de que a gordura mesentérica é usualmente hiperecogénica em quadros neoplásicos. Como referido anteriormente, o estudo de Davé et al. (2017) encontrou associação estatística em canídeos entre a presença de gordura hiperecogénica e quadros de neoplasia de células redondas, no qual o linfoma era o mais comum entre os casos. De facto, todos os canídeos do presente estudo com linfoma apresentaram gordura perinodal hiperecogénica.

No grupo F, dois dos pacientes apresentaram gordura perinodal hiperecogénica. Em estudos anteriores, apesar de linfonodos de felídeos afetados por neoplasias de células redondas seguirem a mesma tendência descrita que em cão, não foi possível estabelecer associação estatística (Davé et al., 2017). Aliás, no estudo suprarreferido, em gatos saudáveis também foi identificada gordura perinodal hiperecogénica ao exame ecográfico. Isto pode indicar que se trata de uma variação normal da espécie, que é um parâmetro afetado por outros fatores, ou que a categorização foi inapropriada.

Deste modo, mais estudos são necessários, especialmente a avaliar este achado no linfoma e em outros tipos de neoplasias, ao invés de categorizar a amostra em grupos.

O artefacto de reforço acústico posterior ocorreu em 50% dos casos de cada um dos grupos. Como referido, este artefacto ocorre devido à presença de lesões preenchidas por líquido que podem corresponder a áreas de necrose, a abscessos ou a quistos (Nyman & O'Brien, 2007), os quais não foram confirmados no presente estudo dado que, como referido anteriormente, as amostras recolhidas foram realizadas por PAAF e provavelmente não foram representativas de áreas que pudessem estar afetadas por qualquer uma dessas alterações. Estas lesões podem ocorrer em qualquer tipo de linfadenopatia, embora este artefacto seja referido na literatura como mais comum em linfonodos neoplásicos, especialmente nos metastáticos (Nyman et al., 2004a; Nyman et al., 2005; Nyman et al., 2006; Llabrés-Díaz, 2004; Swarte et al., 2011).

No presente estudo, três dos quatro linfonodos que apresentaram reforço acústico posterior estavam afetados por linfoma. Apesar de destes resultados não serem contraditórios relativamente ao descrito na literatura, estas variações podem ter que ver com aspetos particulares da fisiopatologia de cada subtipo de linfoma, e da cronicidade do processo, que não foram aspetos avaliados no presente estudo. A ausência de reforço nos restantes linfonodos pode ter que ver com o facto de ser necessário um determinado volume de linfonodo estar afetado por áreas necróticas para que ocorra o artefacto (Nyman et al., 2006).

Analisando as características ecográficas descritas para cada linfonodo, é interessante verificar que no grupo C, os linfonodos que se apresentaram com ecogenicidade mista, também tinham o parênquima heterogéneo e bordos irregulares. Isto pode sugerir que a arquitetura interna se encontra bastante alterada, provavelmente devido à infiltração de células neoplásicas e a fenómenos de necrose, decorrentes da invasão tumoral. Por outro lado, o linfonodo do indivíduo 2 apresentou-se hipoecogénico, homogéneo e com bordos regulares, o que poderia indicar que o seu parênquima não havia sido alterado de forma tão exuberante como os restantes, ou, mais uma vez, podem ser alterações relacionadas com as características particulares de cada neoplasia.

No grupo F os dois linfonodos com metástases apresentaram-se com ecogenicidade mista, heterogéneos e irregulares, o que pode ser sugestivo de alteração marcada do seu parênquima. Contudo, mais uma vez, dada a falta de avaliação histopatológica no presente estudo, não é possível retirar conclusões relativamente às alterações histopatológicas que tenham levado às características encontradas à ecografia.

Relativamente à avaliação do IRL, os resultados em ambos os grupos foram comparados com os descritos para canídeos (anexo II) e humanos. O grupo C apresentou um valor médio de IRL de  $0,81 \pm 0,03$ , e valores médios individuais de IRL superiores ao *cut off* de 0,67 proposto por Prieto et al. (2009) para linfonodos ilíacos mediais. Estes resultados estão em concordância com o facto de todos os linfonodos estarem afetados por linfadenopatias malignas. Comparativamente aos *cut offs* propostos para linfonodos abdominais (Ochoa et al., 2009) e também para linfonodos superficiais (Nyman et al., 2004b, Nyman et al., 2005; Santa et al., 2008), os resultados do grupo C são superiores a todos.

Ainda no grupo C, o IRL médio do grupo de linfonodos com linfoma foi de  $0,80 \pm 0,04$  e do metastático de  $0,83 \pm 0,10$ . Embora os estudos em MH se refiram a linfonodos cervicais, os resultados referidos também estão de acordo com o descrito pela maioria dos autores (Steinkamp et al., 2002; Dragoni et al., 1999; Wu et al., 1998, Ho et al., 2000; Ying et al., 2004; Gupta et al., 2016; Ho et al., 2001). Estas considerações reforçam a possível utilidade da avaliação de IRL em canídeos.

Ao analisar individualmente cada paciente no grupo C todas as medições apresentaram valores acima de 0,67. Apesar de não existirem IRL sugestivos de baixa resistência, há alguma variação entre medições, o que provavelmente está relacionado com o facto das medições terem sido realizadas em diferentes vasos ou em diferentes locais do anterior. De facto, por razões de ordem técnica verificou-se ser difícil manter o cursor móvel exatamente no mesmo local por algum tempo. Ainda assim, a autora considera que isto contribuiu para tornar a amostra mais representativa, pelo que poderá representar simultaneamente uma vantagem e uma limitação.

No grupo F o IRL médio foi de  $0,70 \pm 0,10$ , com os linfonodos jejunais a apresentarem IRL médio de  $0,69 \pm 0,11$  e o pancreaticoduodenal de  $0,74 \pm 0,02$ . Dada a inexistência de dados

na literatura relativamente a felídeos, os seus resultados foram comparados com os valores propostos para canídeos e humanos, como referido. O IRL em linfonodos jejunais foi inferior ao *cut off* proposto por Prieto et al. (2009) para os linfonodos jejunais de canídeos (0,76) e ao *cut off* proposto por Ochoa et al. (2009) para linfonodos abdominais (0,70), apesar de ser próximo deste último. No linfonodo pancreaticoduodenal avaliado, o IRL está de encontro com o *cut off* proposto por Ochoa et al. (2009) para linfonodos abdominais, sendo superior a este. Se todos os linfonodos do grupo F forem categorizados como “linfonodos abdominais” então o valor de IRL médio é igual ao referido *cut off* proposto por Ochoa et al. (2009). Comparando os resultados deste grupo com os obtidos em estudos de linfonodos superficiais em canídeos, o IRL médio do grupo é superior aos valores de *cut off* referidos por Nyman et al. (2004a), Nyman et al. (2005) e Santa et al. (2008). Estes resultados estão em concordância com o diagnóstico de linfadenopatia maligna.

Mas comparativamente aos estudos de MH, o IRL médio parece ser tendencialmente inferior aos descritos (Steinkamp et al., 2002; Dragoni et al., 1999; Wu et al., 1998, Ho et al., 2000; Ying et al., 2004; Gupta et al., 2016; Ho et al., 2001).

O IRL médio para o grupo de linfonodos com linfoma foi de  $0,75 \pm 0,06$  e para os metastáticos de  $0,65 \pm 0,12$ . Comparando o último com o *cut off* proposto por Nyman et al. (2005) em linfonodos superficiais, para a distinção entre metástases e linfonodos saudáveis (0,68), este é inferior. Também é inferior aos valores descritos especificamente para linfonodos cervicais metastáticos em MH (Ho et al., 2000; Ho et al., 2001).

No geral, os gatos não apresentaram valores tão elevados de IRL como os cães. Contudo, dada a reduzida dimensão da amostra, as médias do grupo F foram fortemente influenciadas pelos resultados do paciente F3, que foram muito inferiores aos restantes.

Tendo em conta que o linfonodo em questão estava infiltrado por metástases de um carcinoma poderão, como referido anteriormente, existir áreas com alta, baixa e resistência normal, correspondentes a: zona hilar (vasos pré-existentes); zonas em que ocorreu neovascularização; e zonas mais distantes das metástases, respetivamente (Ho et al., 2001; Steinkamp et al., 2002; Wu et al., 1998). A neovascularização resulta em baixas resistências ao fluxo devido à formação de *shunts* arteriovenosos e às características das paredes vasculares dos neovasos, que têm uma camada de músculo liso incompleta. Se tivesse sido possível realizar maior número de medições e em diferentes zonas do linfonodo, talvez os resultados tivessem sido diferentes. Por outro lado, há que considerar que já havia sido realizada uma PAAF neste linfonodo, tendo demonstrado à citologia sinais de inflamação purulenta. É difícil compreender se à data o quadro clínico do paciente já seria devido à presença de doença neoplásica ou se se tratou de um episódio com outra etiologia, em que o linfonodo sofreu um processo proliferativo que por si só, terá provocado alterações no parênquima do órgão, provavelmente com a formação de abscessos, o que poderá ter contribuído para a distorção do mesmo.

Ainda que em cão não se tenham encontrado diferenças significativas entre linfonodos com linfoma e metastáticos (Nyman et al., 2005; Prieto et al., 2009), em humanos esta está descrita (Wu et al., 1998; Chang et al., 1994; Choi et al., 1995). A literatura refere que os índices Doppler tendem a ser mais altos nos linfonodos metastáticos do que nos com linfoma, porque no linfoma a invasão tumoral não provoca alteração da estrutura do parênquima do órgão, ficando o tecido neoplásico circunscrito num esqueleto fibroepitelial nodular intacto. Por outro lado, na infiltração metastática há distorção da arquitectura, com lesão e compressão dos vasos sanguíneos (Santa et al., 2008; Choi et al., 1995). Esta diferença de valores de IRL verificou-se no presente estudo no grupo C, quando se comparou a média das medições realizadas no grupo de linfoma, com o valor obtido no linfonodo metastático, mas individualmente o paciente C2 (linfonodo com linfoma) apresentou um valor médio superior ao paciente C3 (linfonodo metastático). No grupo F o grupo de linfoma apresentou uma média superior ao grupo de metástases.

No presente estudo a citologia de amostras obtidas por PAAF foi realizada em 7 dos 8 pacientes e apenas não permitiu chegar a um diagnóstico em um destes (paciente F1). Neste caso, a citologia não foi inconclusiva mas resultou num diagnóstico incorreto. Como o paciente em questão já havia realizado citologia anteriormente, com os mesmos resultados, foi tomada a decisão clínica de enviar simultaneamente uma amostra para análise PARR, a qual permitiu o diagnóstico de linfoma.

A PAAF é no geral uma técnica segura, simples e eficiente para determinar a etiologia da linfadenopatia (Nyman & O'Brien, 2007; Thamm, 2017). Dado que esta permite o diagnóstico de linfoma, mas não a caracterização do subtipo (Vail, 2017), essa informação não foi incluída no estudo.

A caracterização ecográfica das linfadenopatias dos grupos de estudo revelou-se relativamente simples. Dada a falta de critérios consensuais, a variação de resultados entre estudos, a subjetividade da avaliação ecográfica e dado que a amostra do presente estudo não permitiu avaliar a associação estatística entre as variáveis e a natureza do processo patológico, é difícil retirar conclusões relativamente à utilidade da aplicação destes critérios no diagnóstico diferencial de linfadenopatias abdominais.

A ecografia bidimensional, apesar das informações que fornece, não parece permitir por si só diferenciar entre linfadenopatias benignas e malignas (Kinns & Mai, 2007). Não obstante, sem dúvida que com o conhecimento das características ditas “normais” do órgão ao exame ecográfico estes critérios permitem identificar, na maioria dos casos, alterações e portanto, a sua avaliação deve ser realizada aquando do exame ecográfico abdominal.

Quanto à utilização da técnica Doppler na avaliação de linfonodos, no presente estudo apenas foi considerada a medição do IR, nomeadamente do IRL. Tem sido demonstrado em vários estudos que o IRL é superior em linfonodos neoplásicos, comparativamente aos saudáveis e/ou reativos. O modo colorido apenas foi utilizado para identificação de vasos no interior do

órgão e o modo *pulsed wave* Doppler para a obtenção do traçado espectral, não tendo sido avaliada a distribuição da vascularização nem a morfologia e o perfil das ondas espectrais. A avaliação Doppler nem sempre se revelou simples, provavelmente devido à pequena dimensão e profundidade dos vasos a avaliar, o que dificultou a deteção de vascularização no parênquima dos linfonodos examinados. Esta dificuldade também é comentada por Swarte et al. (2011) que referem ter-se revelado impossível realizar a avaliação Doppler em linfonodos abdominais profundos em cães não sedados. Mesmo em linfonodos superficiais, Nyman et al. (2005) também referem que apenas foi possível detetar fluxo sanguíneo suficiente em cerca de metade dos linfonodos normais e em 80% dos linfonodos reativos e malignos.

É interessante notar que dos 14 casos excluídos do presente estudo em que não foi possível identificar pelo menos um vaso com o *pulsed wave* Doppler no interior do linfonodo abdominal alterado, 4 obtiveram o diagnóstico de neoplasia, 4 de linfadenopatia benigna e 6 tiveram um resultado de citologia de PAAF inconclusivo, mas o seu percurso clínico permitiu concluir que se tratavam de linfadenopatias benignas. Isto pode ir de acordo, tal como referido para linfonodos superficiais em humanos, com a falha em detetar vasos poder ser considerada como um critério de benignidade (Wu et al., 1998). Talvez em MV se verifique o mesmo, mas não é possível retirar tais conclusões neste estudo.

Relativamente à avaliação do IRL é importante ter em consideração na interpretação dos resultados que a amostra irá influenciar a caracterização da hemodinâmica e que se forem amostrados vários vasos (como foi o caso do estudo) e calculada a média dos valores obtidos, isto poderá tornar menos evidentes valores importantes (Ho et al., 2001).

É ainda de salientar que na literatura não existe, como referido anteriormente, uma metodologia padrão e os resultados parecem variar conforme a técnica (Ho et al., 2001) e o método de análise dos dados (Santa et al., 2008). Apesar disso, e de alguma variabilidade, os resultados que têm vindo a ser obtidos são concordantes na distinção entre linfadenopatias benignas e malignas.

### **5.1. Limitações do estudo**

Por se tratar de um estudo em ambiente clínico, num curto período de tempo, a população estudada foi limitada pela casuística e exames complementares de diagnóstico que foram realizados. Além disso, provavelmente não é representativa da prevalência real de linfadenopatias abdominais, no intervalo de tempo considerado, no HVR.

A maior limitação prende-se com a dimensão da amostra (reduzida) e com o facto de não existir um grupo de controlo, para comparar e avaliar a diferença das alterações ecográficas entre linfonodos normais e neoplásicos ou até, idealmente, a existência de casos suficientes que permitissem comparar linfonodos normais, com linfadenopatia benigna e com linfadenopatia maligna. Estas limitações implicam que não seja possível correlacionar os resultados, nem avaliar a significância das diferenças encontradas.



Ainda relativamente à amostra, como esta não foi padronizada, poderão ter sido introduzidas variações decorrentes do peso, idade, e género, cuja correlação não foi possível estabelecer. Além disso, a presença de várias neoplasias pode levar a variações (Ho, 2001).

O facto da amostra recolhida não ter sido sempre (2 casos) no linfonodo amostrado por ecografia poderá ser uma limitação. Mas, mesmo em MH, quando são detetadas alterações em múltiplos linfonodos, mas o diagnóstico definitivo é obtido com a amostra de apenas um deles (o maior ou mais acessível), é assumido que os restantes estarão afetados pelo mesmo agente etiológico (Llabrés-Díaz, 2004).

Outra limitação decorrente da tentativa de não perturbar o normal funcionamento das atividades hospitalares prende-se com a avaliação em detalhe de apenas um linfonodo em cada indivíduo, além de outras limitações de ordem técnica.

Existem ainda limitações inerentes aos diferentes linfonodos que têm tamanhos e formas distintas (Swarte et al., 2011), e à própria ecografia que é uma técnica dependente do operador (Kircher, 2016).

Outros estudos avaliaram traçados espectrais com pelo menos 3 batimentos cardíacos (Santa et al., 2008; Prieto et al., 2009), estando até descrito para humanos que dada a variabilidade, é recomendado o registo de pelo menos 5 batimentos para que seja realizada a medição dos índices hemodinâmicos (Burns, 1987). No entanto, no presente estudo, tal nem sempre foi possível. Da mesma forma, o ideal seria ter pelo menos 3 traçados espectrais e respetivas medições de IRL, para cada indivíduo, mas nem sempre foi possível.

Na opinião da autora, como a medição do IR, apesar de ser relativamente simples, implica o posicionamento manual dos cursores, poderá ser uma fonte de erro.

Está ainda descrito que a pressão exercida com a sonda pode eliminar os sinais do Doppler colorido, e no caso dos abdominais, é necessário fazê-la. Isto poderá ter resultado em falsos resultados de “linfonodo avascular” (Choi et al., 1995).

Dado que não existem, no conhecimento da autora, estudos da avaliação do IR em linfadenopatias abdominais de felídeos, os resultados do presente estudo foram, como referido anteriormente, comparados com dados relativos a linfonodos de canídeos. Isto poderá representar uma limitação por não existir um conhecimento do que é “normal” na espécie felina nem se avaliações em canídeos serão um bom modelo de comparação.

Por último, há que referir as limitações impostas pela ausência de estudos relativos aos fatores que influenciam o IRL. No presente estudo não foi realizada a medição da pressão arterial nos pacientes. Apesar da literatura referir que a pressão arterial e a frequência cardíaca irão influenciar a morfologia das ondas espectrais e os índices hemodinâmicos, a importância destas alterações não está bem descrita e não é referida relativamente ao IR nem ao IRL. Em estudos acerca da avaliação do IRL em linfadenopatias (Steinkamp et al., 2002; Dragoni et al., 1999; Wu et al., 1998; Ying et al., 2004; Chang et al., 1994; Ho et al., 2001; Nyman et al., 2004b; Nyman et al., 2005; Santa et al., 2008) este procedimento não está descrito na

metodologia, nem é discutida a sua relevância. A única exceção é o estudo de Prieto et al. (2009). Não obstante, ao verificar a anamnese dos pacientes, nenhum destes apresentava historial de hipo/hipertensão e as frequências cardíacas no exame de estado geral apresentaram-se dentro do intervalo normal (60-140 batimentos por minuto (bpm) para cão e 120-220 bpm para gatos).

## V. Conclusões e Perspetivas futuras

Dada a variedade de possíveis etiologias que podem levar a linfadenopatia abdominal, o órgão deve ser avaliado em detalhe. Exceção serão as ocasiões em que se trata de um sinal clínico ou alteração identificada à ecografia, num quadro de doença cuja simplicidade de diagnóstico não justifica um exame mais detalhado.

Ainda que não existam critérios definidos consensuais na caracterização ecográfica de linfonodos e que a avaliação de alguns destes parâmetros possa ser inconclusiva (dado que não parecem ser exclusivos de determinada etiologia), na maioria dos casos estes permitem identificar alterações do órgão e podem fornecer informações importantes. De facto, algumas das características avaliadas (ecogenicidade, ecotextura, heterogeneidade, bordos e a presença de reforço acústico posterior) parecem depender fortemente das alterações anatómicas e histopatológicas do linfonodo, independentemente da etiologia.

Relativamente ao IRL, em MH apesar de existir alguma variabilidade nos valores apresentados por diferentes autores, possivelmente devido a diferentes metodologias, parece existir um padrão pelo menos nos valores apresentados entre linfonodos normais/linfadenopatias benignas e linfonodos neoplásicos. Nos estudos que têm vindo a ser realizados em MV, o mesmo se verifica.

Os resultados obtidos no presente estudo em canídeos vieram reforçar as considerações finais de Prieto et al. (2009), de que o IRL parece estar aumentado em linfadenopatias malignas, em linfonodos abdominais.

Em felídeos, dada a pequena dimensão da amostra não é possível concluir se o valor médio mais baixo (comparativamente a canídeos e humanos) é uma característica da espécie ou se os resultados foram influenciados pelas limitações da amostragem. Não podemos excluir, também, a hipótese de nesta espécie o IRL não ser um parâmetro útil na distinção de linfadenopatias.

Com exceção de aumentos exuberantes dos linfonodos ilíacos mediais ou dos jejunais (que podem ser identificados nesses casos em alguns pacientes à palpação abdominal), a própria identificação da presença de alterações em linfonodos abdominais implica a realização de um exame ecográfico. Assim, numa primeira abordagem, o clínico poderá incluir a avaliação ecográfica e do IRL, pois tal não implicará procedimentos invasivos nem custos adicionais, e poderá ser sugestivo da etiologia do processo, auxiliando a direccionar o plano de diagnóstico. Contudo, a avaliação do IRL não parece ser reproduzível em animais que não tolerem bem a contenção e o exame ecográfico. Se a sedação provar não influenciar o IRL, no entanto, esta desvantagem poderá ser ultrapassada. Todavia, para determinar o diagnóstico definitivo, a recolha de amostras por PAAF ou biópsia continua a ser essencial.

Em conclusão, tal como em qualquer área clínica, a avaliação isolada de parâmetros pode induzir o operador em erros de interpretação. O conhecimento profundo e a interpretação integrada de toda a informação a que o clínico tem acesso, desde a anamnese e o exame

físico de estado geral até aos exames complementares de diagnóstico, revelam-se fundamentais no exercício da MV. Ainda que hoje haja tendência a preferir os novos meios de diagnóstico e o estudo de novos testes, o desenvolvimento de novas técnicas com recurso aos mais “convencionais” não deve ser esquecido, pois não deixam de ter aplicabilidade.

✓ Perspetivas futuras

Será interessante em estudos futuros comparar as características ecográficas de linfonodos abdominais com a histopatologia do órgão, avaliar a variação dos índices hemodinâmicos quando as características qualitativas de vascularização são normais e incluir a avaliação com o modo Doppler colorido.

São necessários mais estudos para avaliar a influência da pressão arterial e da frequência cardíaca, bem como de outros fatores, no IRL, e definir, assim, em que situações este poderá ser aplicado.

Dada a ausência anterior de estudos em felídeos, devem ser realizados mais estudos para que primeiramente sejam avaliados os valores normais de IRL e, posteriormente, caso este índice tenha relevância nesta espécie, sejam definidos valores de *cut off*, caso seja possível, para a distinção de diferentes etiologias de linfadenopatia. Sendo este o primeiro estudo realizado nesta espécie, poderá servir para guiar futuras investigações neste campo.

Ademais há estudos que referem a presença de maior número de linfonodos identificáveis ao exame ecográfico, em doença neoplásica (Davé et al., 2017), o que poderá ser mais um critério a incluir na avaliação ecográfica.

Além disso, a utilização de meios de contraste atualmente disponíveis tanto para a ecografia convencional como para a técnica Doppler, poderá incrementar a sensibilidade do exame (Nyman et al., 2004b) e permitir a avaliação de maior número de linfonodos. Também poderá possibilitar a deteção de alterações mais precocemente.

Por último, também seria relevante estudar a utilidade dos índices hemodinâmicos na monitorização do paciente, nomeadamente o oncológico, justamente por não implicarem procedimentos invasivos.

## VI. Bibliografia

- Agthe, P., Caine, A., Posch, B. & Herrtage, M. E. (2009). Ultrasonographic appearance of jejunal lymph nodes in dogs without clinical signs of gastrointestinal disease. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 50(2), 195-200.
- Ahuja, A. T., Ying, M., Ho, S. S. Y. & Metreweli, C. (2001). Distribution of intranodal vessels in differentiating benign from metastatic neck nodes. *Clinical Radiology*, 56, 197-201. doi: 10.1053/crad.2000.0574.
- American Veterinary Medical Association. (2018). Cancer in pets. Acedido em 15 de maio de 2018, disponível em: <https://www.avma.org/public/PetCare/Pages/Cancer-in-Pets.aspx>.
- August, J. R. (2008). Abdominal lymphadenopathy in cats: a diagnostic challenge [abstract] [versão electrónica]. *American College of Veterinary Internal Medicine*, Texas, USA. Acedido em 22 de junho de 2018, disponível em: <https://www.vin.com/doc/?id=3865430>.
- Beer, P., Pozzi, A., Bley, C. R., Bacon, N., Pfammatter, N. S. & Venzin, C. (2017). The role of sentinel lymph node mapping in small animal veterinary medicine: a comparison with current approaches in human medicine. *Veterinary and Comparative Oncology*, 16(2), 1-10. doi: 10.1111/vco.12372.
- Bragato, N. (2013). *Ultrassonografia doppler vascular: aspectos importantes para aplicação da técnica*. Dissertação de Mestrado em Patologia, Clínica e Cirurgia Animal. Goiânia: Universidade Federal de Goiás, Escola de Veterinária e Zootecnia. Acedido a 20 de Julho de 2018, disponível em: [https://ppgca.evz.ufg.br/up/67/o/2013\\_Nathalia\\_Bragato\\_seminario2\\_corrig.pdf](https://ppgca.evz.ufg.br/up/67/o/2013_Nathalia_Bragato_seminario2_corrig.pdf).
- Bude, R. O. & Rubin, J. M. (1999). Relationship between the resistive index and vascular compliance and resistance. *Radiology*, 211(2), 411-417. doi: 10.1148/radiology.211.2.r99ma48411.
- Burns, P. N. (1987). The physical principles of doppler and spectral analysis. *Journal of Clinical Ultrasound*, 15, 587-590.
- Carvalho, C. F., Chammas, M. C. & Cerri, G. G. (2008). Princípios físicos do doppler em ultrasonografia. *Ciência Rural*, 38(3), 872-879.
- Cassel, N. (2014). Ultrasonography of abdominal neoplasia [abstract] [versão electrónica]. *World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings*. South Africa. Acedido em 24 de Abril de 2018, disponível em: <https://www.vin.com/doc/?id=7054879>.
- Chammas, M. C., Lundberg, J. S., Juliano, A. G., Saito, O. C., Marcelino, A. S. Z. & Cerri, G. G. (2004). Linfonodos cervicais: um dilema para o ultrasonografista. *Radiologia Brasileira*, 37 (5), 357-364.
- Chang, D-B., Yuan, A., Yu, C-J., Luh, K-T., Kuo, S-H. & Yang, P-C. (1994). Differentiation of benign and malignant cervical lymph nodes with color Doppler sonography. *American Journal of Roentgenology*, 162(4), 965-968. doi: 10.2214/ajr.162.4.8141027.
- Choi, M. Y., Lee, J. W. & Jang, K. J. (1995). Distinction between benign and malignant causes of cervical, axillary, and inguinal lymphadenopathy: value of Doppler spectral waveform analysis. *American Journal of Roentgenology*, 165(4), 981-984. doi: 10.2214/ajr.165.4.7677005.

- Couto, C. G. (2014a). Lymphadenopathy and splenomegaly. In R. W. Nelson & C. G. Couto, *Small Animal Internal Medicine*. (5th ed.). (pp.1264-1275). St. Louis, Missouri: Elsevier Mosby.
- Couto, C. G. (2014b). Lymphoma. In R. W. Nelson & C. G. Couto, *Small Animal Internal Medicine*. (5th ed.). (pp.1160-1174). St. Louis, Missouri: Elsevier Mosby.
- D'Anjou, M.-A. & Carmel, E. N. (2015). Abdominal cavity, lymph nodes, and great vessels. In D. Penninck & M.-A. D'Anjou (Eds.), *Atlas of Small Animal Ultrasonography*. (2nd ed.). (pp.455-479). Iowa: John Wiley & Sons, Inc.
- D'Anjou, M.-A. & Penninck, D. (2015). Practical physical concepts and artifacts. In D. Penninck & M.-A. D'Anjou (Eds.), *Atlas of Small Animal Ultrasonography*. (2nd ed.). (pp.1-18). Iowa: John Wiley & Sons, Inc.
- Davé, A. C., Zekas, L. J. & Auld, D. M. (2017). Correlation of citology and histopathologic findings with perinodal echogenicity of abdominal lymph nodes in dogs and cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 58(4), 463-470. doi: 10.1111/vru.12499.
- Day, M. J. (2004). Differential diagnosis of lymphadenopathy [abstract] [versão electrónica]. *World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings*. Bristol, UK. Acedido em 5 de setembro de 2018, disponível em: <https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?pld=11181&id=3852145&prpr=1>.
- Day, M. J., & Whitbread, T. J. (1995). Pathological diagnoses in dogs with lymph node enlargement. *Veterinary record*, 136(3), 72-73.
- Dragoni, F., Cartoni, C. Pescarmona, E., Chiarotti, F., Puopolo, M., Orsi, E., Pignoloni, P., Gregoris, C. & Mandelli, F. (1999). The role of high resolution pulsed and color doppler ultrasound in the differential diagnosis of benign and malignant lymphadenopathy. *American Cancer Society*, 85(11), 2485-2490.
- Forrest, L.J. & Kraft, S.L. (2013). Imaging in oncology. In S.J. Withrow, D. Vail & R.L. Page, *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. (5th ed.). (pp.98-110). St Louis, Missouri: Elsevier Saunders.
- Fry, M. M. & McGavin, M. D. (2007). Bone marrow, blood cells, and lymphatic system. In M. D. McGavin & J. F. Zachary. *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. (4rd ed.). (pp. 743-832). St Louis, Missouri: Elsevier Mosby.
- Ganesan, S., Mohindroo, J., Verma, P. & Saini, N. S. (2016). Ultrasonographic features of medial iliac and jejunal lymph nodes in apparently healthy dogs. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 40, 225-228. doi: 10.3906/vet-1507-78
- Gopegui, R. R., Penálba, B. & Espada, Y. (2004). Causes of lymphadenopathy in the dog and cat. *Veterinary Record*, 155(1), 23-24.
- Gupta, K., Chandra, T., Venkatesan, B. & Tripathi, P. (2016). Role of color doppler ultrasound in predicting malignancy in cervical lymph nodes. *Internacional Journal of Anatomy, Radiology and Surgery*, 5(4), 15-20. doi: 10.7860/IJARS/201623816:2209.
- Ho, S. S. Y., Metreweli, C. & Ahuja, A. T. (2001). Does anybody know how we should measure doppler parameters in lymph nodes?. *Clinical Radiology*, 56(2), 124-126. doi: 10.1053/crad.2000.0588

- Ho, S. S. Y., Ahuja, A. T., Kew, J. & Metreweli, C. (2000). Differentiation of lymphadenopathy in different forms of carcinoma with doppler sonography. *Clinical Radiology*, 55, 627-631. doi: 10.1053/crad.2000.0497
- Ishida, T. (2017). Lymph node aspiration and biopsy. In S. J. Ettinger, E. C. Feldman, E. Côté, *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. (8th ed.). (1070-1074). St Louis, Missouri: Elsevier Saunders.
- Junqueira, L. C. & Carneiro, J. (2008). Sistema imunitário e órgãos linfáticos. In L. C. Junqueira & J. Carneiro, *Histologia básica*. (11ª ed.). (pp.254-282). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Kinns, J. & Mai, W. (2007). Association between malignancy and sonographic heterogeneity in canine and feline abdominal lymph nodes. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 48(6). 565-569.
- Kircher, P. (2016). Doppler: does it add value to abdominal ultrasonography in practice?. *British Small Animal Veterinary Congress*. Birmingham, UK. Acedido em 24 de abril de 2018, disponível em: <https://www.vin.com/doc/?id=7227578>.
- Klabunde, R. E. (2007). Resistance to blood flow. Acedido em 10 de setembro de 2018, disponível em: <https://www.cvphysiology.com/Hemodynamics/H002>.
- Konig, H. E. & Liebich, H. G. (2004). Immune system and lymphatic organs (organa lymphopoetica). In H. E., Konig & H. G. Liebich (Eds.), *Veterinary Anatomy of Domestic Mammals: textbook and colour atlas*. (pp.451-459). Stuttgart, Germany: Schattauer.
- Langenbach, A., McManus, P.M., Hendrick, M.J., Shofer, F.S. & Sorenmo, K.U. (2001). Sensitivity and specificity of methods of assessing the regional lymph nodes for evidence of metastasis in dogs and cats with solid tumors. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 218(9), 1424-1428.
- Llabrés-Díaz, F.J. (2004). Ultrasonography of the medial iliac lymph nodes in the dog. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 45(2), 156-165. doi: 10.1111/j.1740-8261.2004.04026.x
- Martinoli, C., Derchi, L.E., Rizzatto, G. & Solbiati, L. (1998). Power doppler: general principles, clinical applications, and future prospects. *European Radiology*, 8, 1224-1235.
- Mattoon, J. S. & Nyland, T. G. (2015). Fundamentals of diagnostic ultrasound. In J. S. Mattoon & T. G. Nyland, *Small Animal Diagnostic Ultrasound*. (3rd ed.). (pp.1-50). St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders.
- Mattoon, J. S. (2013). Use of doppler ultrasound in the abdomen [abstract] [versão electrónica]. *Western veterinary conference*. Las Vegas. Acedido em 24 de abril de 2018, disponível em: <https://www.vin.com/doc/?id=6032028>.
- Mattoon, J. S., Berry, C. R. & Nyland, T. G. (2015). Abdominal ultrasound scanning techniques. In J. S. Mattoon & T. G. Nyland, *Small Animal Diagnostic Ultrasound*. (3rd ed.). (pp.121-125). St. Louis: Elsevier Saunders.
- Maulik, D. (2005). Spectral doppler sonography: waveform analysis and hemodynamic interpretation. In D. Maulik (Eds), *Doppler Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. (2nd ed.). (pp.35-56). Berlin, Germany: Springer-Verlag.
- Mayer, M. N., Lawson, J. A. & Silver, T. I. (2010). Sonographic characteristics of presumptively normal canine medial iliac and superficial inguinal lymph nodes. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 51(6), 638-641.

- Mescher, A. L. (2016). The immune system and lymphoid organs: lymph nodes. In A. L. Mescher, *Junqueira's Basic Histology*. (14th ed.). (pp. 285). New York: McGraw-Hill Education.
- McGeady, T. A., Quinn, P. J., FitzPatrick, E. S., Ryam, M. T., Kilroy, D. & Lonergan, P. (2017). Cardiovascular system. In T. A. McGeady, P. J. Quinn, E. S. FitzPatrick, M. T. Ryam, D. Kilroy, P. Lonergan, *Veterinary embryology*. (2nd ed.). (pp.119-147). West Sussex, UK: John Wiley & Sons, Inc.
- Nelson, T. R. & Pretorius, D. H. (1988). The Doppler signal: where does it come from and what does it mean?. *American Journal of Roentgenology*, 151, 439-447. Acedido em 15 de julho de 2018, disponível em: <https://www.ajronline.org/doi/abs/10.2214/ajr.151.3.439>
- Nyman, H., Kristensen, A. T. & McEvoy, F. J. (2004a). Ultrasonography of lymph nodes as part of the evaluation of canine cancer patients [abstract] [versão electrónica]. *European College of Veterinary Internal Medicine- Companion Animals annual congress*. Barcelona. Acedido em 15 de maio de 2018, disponível em: <https://www.vin.com/doc/?id=3850579>.
- Nyman, H. T. & O'Brien, R. T. (2007). The sonographic evaluation of lymph nodes. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 22(3), 128-137. doi: 10.1053/j.ctsap.2007.05.007
- Nyman, H. T., Kristensen, A. T., Flagstad, A. & Mcevoy, F. J. (2004b). A review of the sonographic assessment of tumor metastases in liver and superficial lymph nodes. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 45(5), 438-448.
- Nyman, H. T., Kristensen, A. T., Skovgaard, I. M. & McEvoy, F. J. (2005). Characterization of normal and abnormal canine superficial lymph nodes using gray-scale B-mode, color flow mapping, power, and spectral doppler ultrasonography: a multivariate study. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 46(5), 404-410.
- Nyman, H. T., Lee, M. H., McEvoy, F. J., Nielsen, O. L., Martinussen, T. & Kristensen, A. (2006). Comparison of B-mode and doppler ultrasonographic findings with histologic features of benign and malignant superficial lymph nodes in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 67(6), 978-984. doi: 10.2460/ajvr.67.6.978.
- Ochoa, P. G., Lacasta, D., Sosa, I., Gascon, M., Ramos, J. J. & Ferrer, L. M. (2011). Fundamentals and applications of abdominal doppler. In O. Minin (Ed.), *Ultrasound Imaging- Medical Applications*. (pp.267-282). INTECH Open Access Publisher. Acedido em 15 de Março de 2018, disponível em: <https://www.intechopen.com/books/ultrasound-imaging-medical-applications/fundamentals-and-applications-of-abdominal-doppler>.
- Ochoa, P. G., Rodríguez, S. P. & Pérez, M. G. (2009). Patrones vasculares ecográficos en linfonodos abdominales y su correlación patológica. *Centro Veterinario Revista de la Asociación Madrileña de Veterinarios de Animales de Compañía*, 33, 4-8.
- Oikawa, S-I., Shiga, K., Saito, D., Katagiri, K., Ikeda, A., Tuchida, K., Miyaguchi, J., Ishida, K. & Sugai, T. (2018). Association between contrast-enhanced ultrasonography and histopathological findings of the metastatic lymph nodes of patients with head and neck cancer: a preliminar study. *Oncology Letters*, 15, 4171-4176.
- Prieto, S., Ochoa, P. G., Blas, I., Gascón, M. Aceña, C. Corda, A., Sosa, I., Gregori, T. & Couto, G. (2009). Pathologic correlation of resistive and pulsatility indices in canine abdominal lymph nodes. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 50(5), 525-529. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2009.01580.x>



- Pugh, C. R. (1994). Ultrasonographic examination of abdominal lymph nodes in the dog. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 35(2), 110-115. doi: 10.1111/j.1740-8261.1994.tb00197.x
- Rettencacher, T. (2014). Sonography of peripheral lymph nodes part 2: doppler criteria and typical findings of distinct entities. *Ultraschall in der Medizin- European Journal of Ultrasound*, 25, 10-32. doi:10.1055/s-0033-1355593.
- Rubaltelli, L., Proto, E., Salmaso, R., Bortoletto, P., Candiani, F. & Cagol, P. (1990). Sonography of abnormal lymph nodes in vitro: correlation of sonographic and histologic findings. *American Journal of Roentgenology*, 155(6), 1241-1244. doi: 10.2214/ajr.155.6.2122673
- Saar, L. I. & Getty, R. (2005a). Sistema linfático. In S. Sisson & J. D. Grossman. *Anatomía de los animales domésticos: Tomo I.* (5ª. Ed). (pp.202-208). Barcelona: Masson, S. A.
- Saar, L. I. & Getty, R. (2005b). Sistema linfático de los carnívoros. In S. Sisson & J.D. Grossman, *Anatomía de los animales domésticos: Tomo II.* (5ª. Ed). (pp.1811-1829). Barcelona: Masson, S. A.
- Salwei, R. M., O'Brien, R. T. & Matheson, J. S. (2005). Characterization of lymphomatous lymph nodes in dogs using contrast harmonic and power doppler ultrasound. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 46(5), 411-416.
- Santa, D. D., Gaschen, L., Doherr, M. G., Citi, S., Marchetti, V. & Lang, J. (2008). Spectral waveform analysis of intranodal arterial blood flow in abnormally large superficial lymph nodes in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 69(4), 478-485. doi: 10.2460/ajvr.69.4.478
- Schreurs, E., Vermote, K., Barberet, V., Daminet, S., Rudolf, H. & Saunders, J. H. (2008). Ultrasonographic anatomy of abdominal lymph nodes in the normal cat. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 49(1), 68-72. doi: 10.1111/j.1740-8261.2007.00320.x
- Schroeder, R-J., Maeurer, J., Gath, H-J., Willam, C. & Hidajat, N. (1999). Vascularization of reactively enlarged lymph nodes analyzed by color duplex sonography. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 57(9), 1090-1095.
- Selting, K. A. (2013). Cancer of the gastrointestinal tract: intestinal tumors. In S. J. Withrow, D. Vail & R. L. Page, *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology.* (5th ed.). (pp.412-423). St Louis, Missouri: Elsevier Saunders.
- Smeets, A.J., Zonderland, H.M., Voorde, F.V. & Laméris, J.S. (1990). Evaluation of abdominal lymph nodes by ultrasound. *Journal of Ultrasound in Medicine*, doi: 10.7863/jum.1990.9.6.325
- Spaulding, K. A. (2013). Duplex and color doppler imaging of abdominal vasculature 2 [abstract] [versión electrónica]. *Atlantic Coast Veterinary Conference.* Atlantic City, USA. Acedido em 13 de Maio de 2018, disponível em: <https://www.vin.com/doc/?id=5956081>.
- Spaulding, K.A. (1997). A review of sonographic identification of abdominal blood vessels and juxtavascular organs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 38(1), 4-23.
- Steinkamp, H. J., Mueffelman, M., Böck, J. C., Thiel, T., Kenzel, P. & Felix, R. (1998). Differential diagnosis of lymph node lesions: a semiquantitative approach with colour doppler ultrasound. *The British Journal of Radiology*, 71, 828-833. doi: 10.1259/bjr.71.848.9828794.

- Steinkamp, H. J., Wissgott, C., Rademaker, J. & Felix, R. (2002). Current status of power Doppler and color doppler sonography in the differential diagnosis of lymph node lesions. *European Radiology*, 12(7), 1785-1793. doi: 10.1007/s003300101111.
- Swarte, M. D., Alexander, K., Rannou, B., D'Anjou, M. A., Blond, L. & Beauchamp, G. (2011). Comparison of sonographic features of benign and neoplastic deep lymph nodes in dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 52(4), 451-456. doi: 10.1111/j.1740-8261.2011.01808.x
- Szatmári, V., Sótonyi, P. & Vörös, K. (2001). Normal duplex doppler waveforms of major abdominal blood vessels in dogs: a review. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 42(2), 93-107. doi: 10.1111/j.1740-8261.2001.tb00911.x
- Taylor, K. J. W., Ramos, I., Carter, D., Morse, S. S., Snower, D. & Fortune, K. (1988). Correlation of doppler us tumor signals with neovascular morphologic features. *Radiology*, 166, 57-62.
- Thamm, D. H. (2017). Lymphoma: diagnostic and prognostic advances [abstract] [versão electrónica]. *Southwest Veterinary Symposium*, San Antonio, USA. Acedido a 10 de setembro de 2018, disponível em: <https://www.vin.com/doc/?id=8180501>.
- Torroja, R. N. (2007). *Vascular resistance determination with doppler ultrasound in canine and feline disease*. Ph.D. Thesis. Barcelona: Facultat de Veterinària, Universitat Autònoma de Barcelona.
- Tschammler, A., Beer, M. & Hahn, D. (2002). Differential diagnosis of lymphadenopathy: power doppler vs color doppler sonography. *European Radiology*, 12, 1794-1799. doi: 10.1007/s00330-002-1325-2.
- Tschammler, A., Ott, G., Schang T., Seelbach-Goebel, B., Schwager, K. & Hahn, D. (1998). Lymphadenopathy: differentiation of benign from malignant disease- color doppler us assessment of intranodal angioarchitecture. *Radiology*, 208(1), 117-123. doi: 10.1148/radiology.208.1.9646801
- Tublin, M. E., Bude, R. O. & Platt, J. F. (2003). The resistive index in renal doppler sonography: where do we stand?. *American Journal of Roentgenology*, 180(4), 885-892.
- Vail, D. M. (2017). Hematopoietic tumors. In S. J. Ettinger, E. C. Feldman, E. Côté. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, (8th ed.), (5000-5013). Missouri: Elsevier Saunders.
- Vassalo, P., Wernecke, K., Roos, N. & Peters, P. E. (1992). Differentiation of benign from malignant superficial lymphadenopathy: the role of high-resolution us. *Radiology*, 183, 215-220.
- Widmer, W.R., Mattoon, J.S. & Nyland, T.G. (2015). Peritoneal fluid, lymph nodes, masses, peritoneal cavity, great vessel thrombosis, and focused examinations. In J.S. Mattoon & T.G. Nyland, *Small Animal Diagnostic Ultrasound*. (3rd ed.). (pp.504-509). St. Louis: Elsevier Saunders.
- Wu, C-H., Chang, Y-L., Hsu, W-C., Ko, J-Y., Sheen, T-S. & Hsieh, F-J. (1998). Usefulness of Doppler spectral analysis and power Doppler sonography in the differentiation of cervical lymphadenopathies. *American Journal of Roentgenology*, 171, 503-509.

## **ANEXO I- Protocolo de Ecografia Abdominal**

No estudo a avaliação ecográfica do abdômen foi realizada de forma sistemática com a seguinte ordem:

1. Fígado e diafragma
2. Estômago
3. Baço
4. Rim esquerdo e adrenal esquerda
5. Trajeto da aorta até à bifurcação, com exame da zona e respectivos linfonodos (ilíacos mediais)
6. Bexiga e útero/ próstata
7. Do lado direito, novo exame da bifurcação da aorta e respectivos linfonodos ilíacos mediais.
8. Rim direito e adrenal direita
9. Duodeno e ramo direito pâncreas
10. Corpo e ramo esquerdo do pâncreas
11. Varrimento em *zigzag* do abdômen central, no sentido craniocaudal, com avaliação do intestino e restantes linfonodos abdominais.

Os linfonodos abdominais não referidos são observados junto às respectivas vísceras.

**ANEXO II- Valores de IRL descritos em vários grupos de linfonodos de canídeos e valores de *cut off* propostos pelos autores para distinção entre linfadenopatias benignas e malignas.**

Estudo	Linfonodo	IR saudáveis	IR reativos	IR linfoma	IR metástase	<i>Cut off</i>
Prieto et al., 2009	Íliacos mediais	0.58	0.56	0.78		0.67 <sup>1</sup>
Prieto et al., 2009	Jejunais	0.58	0.60	0.79		0.76 <sup>2</sup>
Ochoa et al., 2009	Abdominais	-	-	-	-	0.70 <sup>3</sup>
Nyman et al., 2004b	Superficiais	-	-	-	-	0.65
Nyman et al., 2005	Superficiais	0.59	0.59	0.67	0.79	0.68 <sup>4</sup>
Santa et al., 2008	Superficiais	-	-	-	-	0.69 <sup>5</sup> ou 0.62 <sup>6</sup>

<sup>1</sup>Sensibilidade de 100% e especificidade de 100%;

<sup>2</sup> Sensibilidade de 100% e especificidade de 93.3%;

<sup>3</sup> Sensibilidade de 93% e especificidade de 100%;

<sup>4</sup>Valor de *cut off* para distinguir entre grupo de linfonodos saudáveis e metastáticos;

<sup>5</sup> Sensibilidade de 83% e especificidade de 94%;

<sup>6</sup> Sensibilidade de 100% e especificidade de 59%.

